

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Enfermedad tromboembólica venosa:**

**modelo clínico predictivo de recidiva en pacientes con enfermedad  
tromboembólica venosa idiopática**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**

**PRESENTADA POR**

**Ana Isabel Franco Moreno**

Directores

José Manuel Ruiz Giardín  
Carlos Antonio Pérez de Oteyza

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA:  
MODELO CLÍNICO PREDICTIVO DE RECIDIVA EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA  
VENOSA IDIOPÁTICA**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

**Ana Isabel Franco Moreno**

Bajo la dirección de los directores:

**Dr. José Manuel Ruiz Giardín**

**Dr. Carlos Antonio Pérez de Oteyza**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA:  
MODELO CLÍNICO PREDICTIVO DE RECIDIVA EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA IDIOPÁTICA**

**TESIS DOCTORAL**

**Ana Isabel Franco Moreno**

**Madrid, 2014**



Universidad Complutense de Madrid

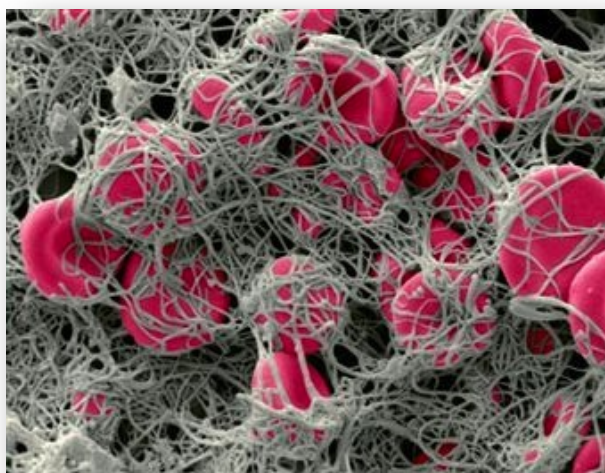
Departamento de Medicina

Ana Isabel Franco Moreno

Directores: Dr. José Manuel Ruiz Giardín y Dr. Carlos Antonio Pérez de Oteyza

Madrid, 2014

MODELO CLÍNICO PREDICTIVO DE RECIDIVA EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA IDIOPÁTICA





## Agradecimientos

Un especial agradecimiento al Dr. Ruiz Giardín, director de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por su amistad.

Al profesor Pérez de Oteyza por su inestimable contribución en la lectura de esta tesis.

A la Dra. García Navarro, jefa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Torrejón, por su apoyo incondicional y sin cuya ayuda la culminación de este trabajo se hubiera hecho eterna.

Al Dr. Zapatero Gaviria, jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por la confianza que depositó en mí.

A las Dras. Ortiz Sánchez, Martín Díaz y Madroñal Cerezo por la valiosa colaboración en la recogida de datos.

A Alfonso Muriel por su ayuda en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Fuenlabrada que tanta medicina me enseñaron, especialmente a Cristina, Noemí, Isabel, Begoña y Ana Milagros por todo lo que hemos compartido.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Torrejón que cuidaron de los pacientes por mí durante el tiempo de la realización de esta tesis.

A Ana por compartir alegrías y tristezas tantos años, no hay mayor riqueza que un buen amigo.



A todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo.

### Dedicatoria

A mis padres, a mi hermana y a mis sobrinos, este trabajo es tan vuestro como mío.

*Si te atreves a enseñar, no dejes de aprender*

John Cotton Dana



## ABREVIATURAS

ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
TVP	Trombosis venosa profunda
EP	Embolia de pulmón
IC	Insuficiencia cardíaca
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
SPT	Síndrome posttrombótico
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HP	Hipertensión pulmonar
IMC	Índice de masa corporal
PTE	Profilaxis tromboembólica
OR	Odds ratio
HTA	Hipertensión arterial
TEV	Tromboembolismo venoso
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
AVK	Antagonistas de la vitamina K
RR	Riesgo relativo
IC 95 %	Intervalo de confianza del 95 %
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
INR	Relación Normalizada Internacional
CFR	<i>Case fatality rate</i>
TVR	Trombosis venosa profunda residual
AF	Antecedente familiar
RI	Recorrido intercuartílico
ROC	Característica operativa del receptor
DT	Desviación típica
LI	Límite inferior del intervalo de confianza para el OR
LS	Límite superior del intervalo de confianza para el OR



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>17</b>
1.1. La enfermedad tromboembólica venosa .....	19
1.1.1. Definición e introducción .....	19
1.1.2. Incidencia de la ETV .....	24
1.1.3. Consecuencias de la TVP y de la EP .....	27
1.1.4. Etiología y factores de riesgo de la ETV .....	33
1.1.5. Duración del tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso .....	40
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>57</b>
2.1. La enfermedad tromboembólica venosa idiopática .....	59
2.2. Estrategias para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia en la ETV idiopática .....	60
2.2.1. Factores de riesgo .....	62
2.2.2. Scores de predicción .....	66
2.3. Los modelos clínicos predictivos .....	70
2.3.1. Los nomogramas .....	71
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>73</b>
<b>4. HIPÓTESIS Y OBJETIVO .....</b>	<b>77</b>
<b>5. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>81</b>
5.1. Pacientes .....	83
5.1.1. Población del estudio .....	83
5.1.2. Definiciones clínicas .....	83
5.1.3. Criterios de inclusión .....	84
5.1.4. Criterios de exclusión .....	84
5.2. Métodos .....	85
5.2.1. Tipo de estudio .....	85
5.2.2. Variables .....	86
5.2.3. Diseño del estudio .....	88
5.2.4. Recogida de datos .....	90
5.2.5. Seguimiento .....	90
5.2.6. Análisis estadístico: Desarrollo del modelo clínico .....	90
5.2.7. Código deontológico .....	92

5.2.8. Búsqueda bibliográfica.....	92
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>93</b>
6.1. Análisis descriptivo de la muestra general.....	95
6.2. Análisis descriptivo de los pacientes sin recidiva .....	100
6.3. Análisis descriptivo de los pacientes con recidiva .....	103
6.4. Análisis univariante .....	106
6.5. Análisis multivariante.....	108
6.6. Modelo clínico: Nomograma .....	112
6.7. Ejemplos de aplicación del nomograma .....	113
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>115</b>
7.1. Población del estudio.....	117
7.1.1. Recidiva.....	117
7.1.2. Predictores de recidiva.....	118
7.2. Características del nuevo modelo.....	125
7.3. Comparación del nuevo modelo con los diferentes <i>scores</i> .....	127
7.4. Limitaciones del estudio.....	129
7.5. Reflexión final.....	130
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>133</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>137</b>
9.1. Anexo I. Escala DASH.....	139
9.2. Anexo II. Modelo predictivo de Viena .....	140
9.3. Anexo III. Escala MEN continue and HER DOO 2 .....	141
9.4. Anexo IV. Nuevo modelo clínico .....	142
9.5. Anexo V: Cuaderno de recogida de datos .....	143
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>147</b>

## SUMMARY

### CLINICAL PREDICTIVE MODEL OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE

**Introduction:** Venous thromboembolic disease is a very common and potentially fatal — but treatable — disorder. Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism are included in this category. Thromboembolic phenomena secondary to surgery or other transient risk factors have a low recurrence rate ( $< 5\%$ ), and discontinuation of anticoagulant therapy after 3-6 months of treatment is safe. However, increased recurrence following discontinuation of anticoagulant treatment is observed with idiopathic thromboembolic events. In patients with unprovoked venous thromboembolism who discontinue anticoagulation, there is an increased risk of recurrence: 5 to 27 % in the first year, 5 % in the second year, and 2 to 3,8 % in the following years. In addition, the mortality rate for recurrent venous thromboembolic disease is between 5 and 13 %. Anticoagulation is highly effective in decreasing this risk (more than 90 % relative risk reduction); however, it increases the risk of severe bleeding rises from 0,9 to 3 % annually. In addition, the protective effects disappear when it is discontinued. Accordingly, identifying factors that predict relapse in this group of patients could have a great impact on morbidity, mortality and therapeutic management, and the optimal duration of anticoagulant therapy.

**Background:** The aim of the study was to evaluate and determine factors that predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolic disease, with the intention of identifying the subgroup of patients at low risk of recurrence for whom discontinuation of anticoagulant therapy could be considered.

**Participants and Methods:** A prospective cohort study was performed, in which 398 patients from two specialized care centres with a first episode of idiopathic venous thromboembolic disease were included. A minimum follow-up period of 12 months after completing at least 3 months of anticoagulant therapy was observed. All patients



were screened for hereditary thrombophilia. The principal variable analysed was the recurrence of venous thromboembolism. Based on previously published studies, the following potentially predictive variables for recurrence were recorded: age, sex, body mass index, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, presence of varicose veins, family history of venous thromboembolic disease, location of thrombosis (pulmonary embolism, proximal deep vein thrombosis and distal deep venous thrombosis), duration of anticoagulant therapy, D-dimer value after discontinuation of anticoagulant therapy, heterozygous factor V Leiden, heterozygous prothrombin PT G20210A gene mutation, homocysteine levels, factor VIII activity and residual deep vein thrombosis. Patients below the age of 17, individuals requiring anticoagulant therapy for other reasons and individuals who had high-risk thrombophilia (deficiency of protein C, S or antithrombin III, homozygous genetic thrombophilia, anticardiolipin antibodies or lupus anticoagulant) were excluded from the study. During follow-up, patients had access to a system for immediately contacting the study staff in the event that they presented any symptoms suggestive of recurrence or complication of venous thromboembolism. In both cases, imaging studies appropriate for the suspected clinical condition were performed (doppler ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography in cases of deep vein thrombosis, lung ventilation/perfusion scintigraphy and spiral computed tomography in those with pulmonary thromboembolism). The variables that turned out to be statistically significant in the univariate analysis were included in the multiple logistic regression model. Once the independent predictors associated with recurrence were identified, and based on their coefficients in the multiple logistic regression model, a clinical predictive model was created, graphically represented as a nomogram. A low risk of recurrence was considered to be less than 5 %.

**Results:** From March 2004 to August 2013 we included 398 patients diagnosed with a first idiopathic venous thromboembolism. The median follow-up time for the patients was 21,3 months after discontinuing anticoagulant therapy. The evaluation variable (recurrence) occurred in 65 patients, which represents an incidence of 16,3 % in the study population (95 % CI 12,8-20,3). The median age was 61,0 years and 54,5 % of patients were male. The statistically significant variables in the univariate analysis were:

age, male gender, obesity, hypertension, diabetes, varicose veins, family history of venous thromboembolic disease, positive D-dimer after discontinuation of anticoagulant therapy, presence of heterozygous factor V Leiden, heterozygous prothrombin PT G20210A gene mutation, elevated homocysteine levels, elevated factor VIII activity and the presence of residual deep vein thrombosis. Before the multivariate analysis, the genetic thrombophilia variable was created from the combination of factor V Leiden and the PT G20210A prothrombin gene mutation. The variables in the multiple logistic regression model that showed an independent association with recurrence were: age (RR 1,03 per additional year), male gender, obesity, varicose veins, positive D-dimer after discontinuation of anticoagulant therapy, genetic thrombophilia and increased factor VIII activity. With these variables, a clinical predictive model of recurrence was developed for each individual patient, assigning points calculated for each variable. The discrimination of the model was confirmed using the area under the ROC curve, showing that the model adequately discriminated between patients with and without recurrence, with an area of 0,9161. According to the nomogram, a score less than 11,5 points was considered a low recurrence risk.

**Conclusions:** The predictors of recurrence were: age, male gender, obesity, varicose veins, positive D-dimer after discontinuation of anticoagulant therapy, genetic thrombophilia and increased factor VIII activity. With these variables, we developed a mathematical model and its corresponding graphical representation to predict a low risk of recurrence in patients with a first episode of idiopathic venous thromboembolic disease, for whom the withdrawal of anticoagulant therapy might be considered after a treatment period of 3-6 months.



# 1. INTRODUCCIÓN



### **1.1. La enfermedad tromboembólica venosa**

#### *1.1.1. Definición e introducción*

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología en la cual la sangre forma coágulos en algún punto del territorio venoso de forma inapropiada. El concepto de ETV engloba dos entidades clínicas que son manifestaciones del mismo proceso: la trombosis venosa profunda (TVP), generalmente de miembros inferiores, y la embolia pulmonar (EP). La trombosis venosa superficial es aquella que se da en las venas que se encuentran entre la piel y la aponeurosis.

Se considera trombosis a la coagulación intravascular que reduce u ocluye la luz vascular con detención de la circulación, pudiendo causar isquemia o infarto de órganos. La formación de trombos se considera como la consecuencia de lesión vascular, de activación del proceso coagulativo y de alteración de la corriente sanguínea. En la trombosis arterial la activación de las plaquetas y la alteración de la pared vascular ocupan un papel preponderante, produciéndose trombos ricos en plaquetas y pobres en hematíes. Sin embargo, a diferencia de las trombosis arteriales, los trombos venosos están compuestos predominantemente por hematíes y fibrina, con una menor participación de las plaquetas. La mayoría de los trombos venosos se originan en sectores venosos con endotelio microscópicamente intacto, pero con flujo sanguíneo muy lento, como los senos venosos de los músculos de la pantorrilla, así como en los “bolsillos” de las válvulas venosas de las venas profundas de los miembros inferiores. La etiopatogenia de la trombosis venosa es un proceso complejo y multifactorial en el que intervienen simultáneamente diferentes condiciones que por sí solas serían inactivas. A mediados del siglo XIX, Rudolph Virchow postuló la clásica —y todavía vigente— tríada etiopatogénica de la trombosis venosa: activación de la coagulación, estasis y lesión de la pared vascular<sup>(1)</sup> (Figura 1).

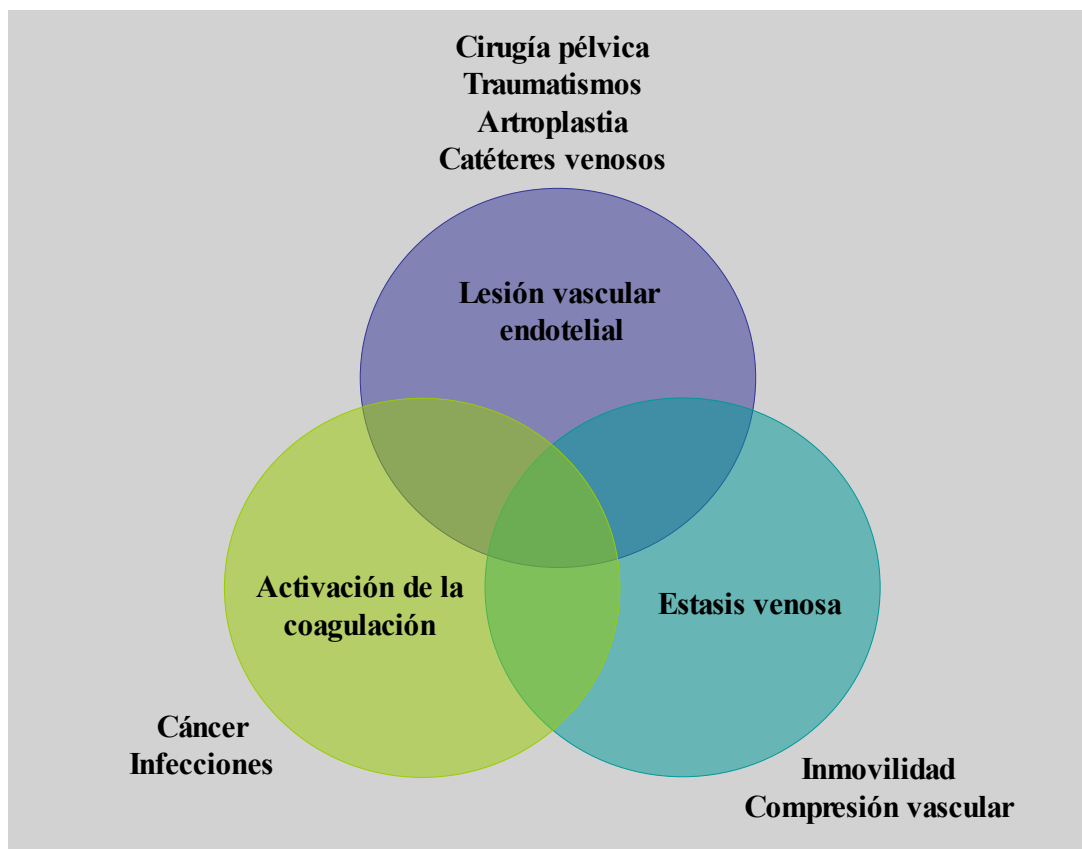


Figura 1. Situaciones clínicas que pueden provocar una ETV según la clásica tríada propuesta por Virchow en 1856

Varios estudios experimentales han confirmado que se provocan trombos cuando se obstruye el flujo de una vena y se activa localmente la coagulación, o cuando se genera estasis al flujo y se lesiona la pared venosa. A nivel clínico suele ser necesario que coexistan al menos dos factores de esta tríada para que se produzca una ETV. En general, en la mayoría de los pacientes médicos y quirúrgicos la ETV se produce en relación con una situación de inmovilización y activación de la coagulación por cáncer, sepsis o trombofilia. Por su parte, en los pacientes ortopédicos y traumatológicos, además suele producirse una lesión directa en las venas proximales a la zona operatoria.

### Activación de la coagulación

La coagulación puede activarse *in vivo* por diversos mecanismos<sup>(2)</sup>. La conocida vía intrínseca (o de contacto) de la coagulación puede activarse al contactar el factor XII con el colágeno de la matriz subendotelial que se une a la sangre circulante cuando se lesiona el endotelio. En esta situación, la activación de la coagulación puede amplificarse por un mecanismo mediado por las plaquetas, que a su vez liberan mediadores que activan a los factores XII y XI. Más importante parece la activación de la vía extrínseca de la coagulación tras la expresión y liberación del factor tisular por el endotelio lesionado y los leucocitos que migran a la zona lesionada. El complejo factor tisular-factor VIIa desempeña un papel primordial en la iniciación de la coagulación *in vivo*, ya que activa los factores IX y X, que a su vez activan la conversión de la protrombina a trombina, siendo la trombina la enzima responsable de transformación del fibrinógeno en fibrina (Figura 2).



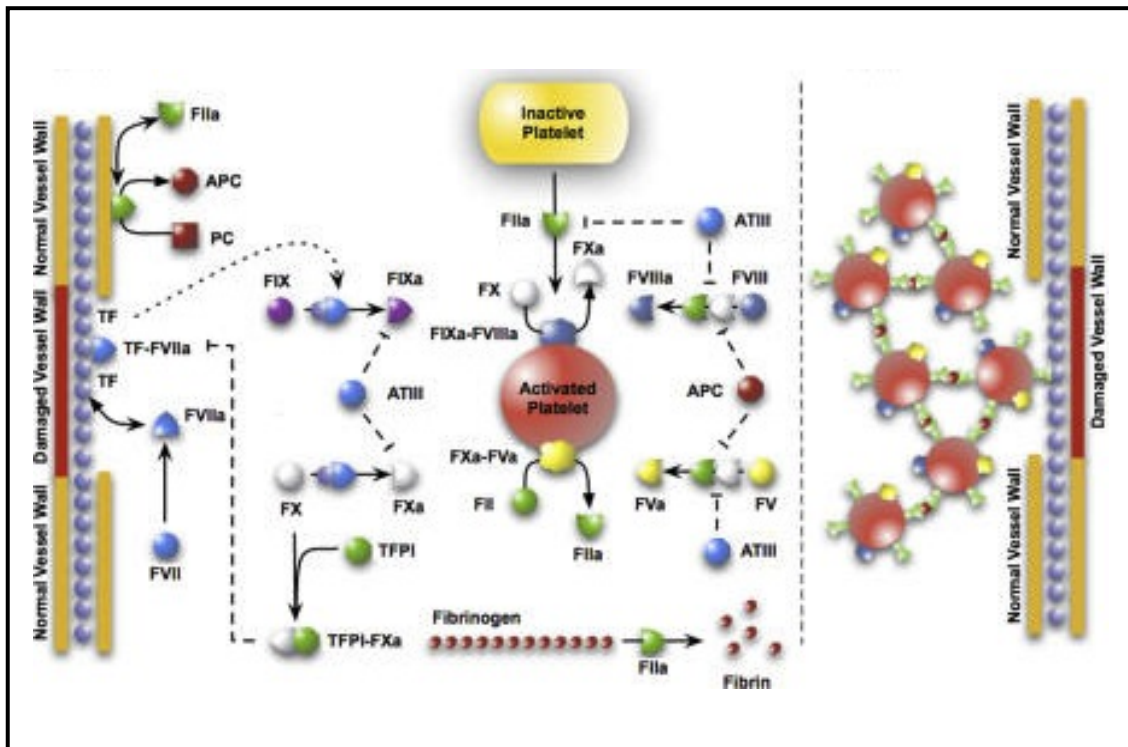


Figura 2. Iniciación y amplificación de la coagulación. La figura muestra las reacciones enzimáticas encadenadas del proceso de la hemostasia. Copyright: © 2007 Luan *et al.* Computationally Derived Points of Fragility of a Human Cascade Are Consistent with Current Therapeutic Strategies. PLoS Comput Biol. Jul 2007; 3(7):e142

Existen situaciones denominadas estados hipercoagulables o trombofilias, en las que puede existir un déficit congénito de los inhibidores fisiológicos de la coagulación o una mutación genética. También existen trombofilias adquiridas, como las relacionadas con la presencia de anticuerpos antifosfolípido o hiperhomocisteinemia. Todas estas situaciones pueden aumentar en distinta medida el riesgo de sufrir ETV. Existen además diversas situaciones clínicas en las que se produce una situación de hipercoagulabilidad, como tras la cirugía, traumatismos, infecciones graves o cáncer.

### Estasis venosa

La disminución del flujo o estasis en el sistema venoso profundo predispone a la aparición de trombosis venosa, al permitir el acúmulo local de factores de la

coagulación activados que no son adecuadamente diluidos por la sangre circulante ni pueden ser inhibidos por los inhibidores fisiológicos de la coagulación, que no pueden llegar en condiciones normales al estar el flujo muy enlentecido<sup>(3)</sup>. Además, las peculiares características físicas de la sangre hacen que cuando se reduce el flujo venoso aumente su viscosidad, empeorando más aún la estasis. Por otra parte, en situaciones de estasis se produciría hipoxia local y lesión endotelial a nivel de las válvulas venosas. En condiciones fisiológicas, el flujo venoso se acelera por la contracción de los músculos de los miembros inferiores durante la deambulación. Por el contrario, en situación de inmovilización —habituales en los pacientes hospitalizados— o cuando existe obstrucción al flujo venoso, se puede iniciar una trombosis venosa. La importancia de la inmovilización en la etiopatogenia de la ETV se pone de manifiesto por la elevada frecuencia de TVP y EP detectada en necropsias de pacientes hospitalizados.

### Lesión de la pared venosa/inflamación

La lesión de la pared venosa, como se ha demostrado en modelos experimentales, produce un trombo sobre el colágeno de la matriz subendotelial expuesta, que activa a las plaquetas y a la vía de contacto de la coagulación. A su vez las células lesionadas liberan factor tisular que activa el factor VII, si esto se acompaña de una situación de estasis en el flujo sanguíneo, es muy probable que se inicie la formación de un trombo venoso. Las situaciones que pueden producir inflamación endotelial son la cirugía ortopédica y traumatológica, la cirugía pélvica, la sepsis o durante ciertos tratamientos quimioterápicos.

La ETV se divide, según la etiología, en secundaria e idiopática. Cuando se objetiva la presencia de algún factor de riesgo asociado a la ETV, se trata de ETV secundaria. Estos factores de riesgo, que posteriormente enunciaremos, pueden ser permanentes (cáncer, antecedente de ETV previa, etc.) o transitorios (inmovilización por cirugía, traumatismo, etc.). Los factores de riesgo permanentes pueden ser, a su vez, adquiridos

o genéticos (trombofilia). Cuando ningún factor de riesgo está presente en el momento del diagnóstico de la ETV se habla de ETV idiopática.

También se puede distinguir entre ETV proximal o distal. Se habla de ETV proximal cuando se trata de una EP o una TVP proximal al hueco poplíteo, y ETV distal cuando se trata de una TVP distal al hueco poplíteo.

Todas las razas y etnias sufren de ETV, así como ambos sexos y todos los grupos de edad. Muchos de los factores de riesgo conocidos tales como la edad avanzada, la inmovilidad, la cirugía o la obesidad, están aumentando en la sociedad, lo cual implica que se trata de un problema de salud en crecimiento.

### *1.1.2. Incidencia de la ETV*

La ETV representa una importante entidad clínica por su elevada frecuencia, morbilidad y mortalidad en la fase aguda y secuelas a largo plazo. A pesar de los avances en su profilaxis, diagnóstico y tratamiento, la ETV es la tercera causa de enfermedad cardiovascular tras el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular y se considera la tercera causa de muerte en los países occidentales después de las trombosis y embolias arteriales y el cáncer<sup>(4)</sup>. De hecho, recientes estudios sugieren que la ETV provoca más muertes en Estados Unidos y la Unión Europea que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, los accidentes en carretera y el cáncer de mama juntos<sup>(5,6)</sup>. Hay gran variabilidad en los resultados de los estudios epidemiológicos sobre ETV dependiendo tanto del área geográfica como del tipo de estudio. Un estudio estimó una incidencia de ETV en Estados Unidos en unos 100/100.000 personas/año<sup>(7)</sup>. El estudio VITAE realizado en 6 países europeos, estimó una tasa de incidencia de TVP en 2004 de 148/100.000 y de EP de 95/100.000 personas/año<sup>(6)</sup>. El número estimado de muertes relacionadas con ETV fue de 370.012 por año, que se elevó a 543.454 al tener en cuenta el resto de Europa. De ellas, solo en el 7 % la ETV había sido diagnosticada y tratada, el 34 % fue resultado de muerte súbita por EP fatal y hasta un 59 % resultado de ETV no

diagnosticada ni tratada. Casi el 75 % de las muertes fue por ETV desarrollada en el hospital. Por otra parte, dado que la ETV está íntimamente ligada al envejecimiento y al cáncer, dos circunstancias en progresivo incremento, es previsible que su incidencia aumente en el futuro.

La incidencia de ETV es algo mayor en varones que en mujeres y aumenta de manera exponencial con la edad. Las tasas de incidencia de ETV sintomática varían desde 25/100.000 para los pacientes de 20-29 años a 450/100.000 para los pacientes mayores de 80 años<sup>(8)</sup>. La edad media de los pacientes con ETV es de 62 años y aproximadamente el 65 % de los pacientes con EP tiene una edad  $\geq 60$  años. Las tasas más altas de EP se observan en pacientes de edad  $\geq 80$  años<sup>(9)</sup>.

Generalmente se ha descrito una incidencia de ETV inferior en poblaciones asiáticas, sin embargo, la adopción de un estilo de vida occidental y una mayor conciencia sobre la enfermedad hacen que estas diferencias sean actualmente menores<sup>(10)</sup>.

Con respecto a España, es importante destacar los resultados del Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España<sup>(11)</sup>. Según el mismo, en 2003 la ETV representó el 0,92 % del total de altas hospitalarias con una incidencia aproximada de 116 casos/100.000 habitantes. Este estudio observó un ligero predominio de la ETV en las mujeres (51 %), una edad media de 66,5 años, que fue mayor en las mujeres que en los varones y en los pacientes con EP que en aquellos con TVP, y un incremento exponencial de la incidencia de la enfermedad con la edad. En el 57 % de los casos, el diagnóstico fue EP, en el 41 % TVP y en el 2% TVP relacionado con embarazo y parto. Cuando se analizaron por fecha de ingreso se observó una variación estacional de ETV, apreciándose un aumento de los casos en invierno con disminución en verano. Un hecho relevante de este estudio español es que el 4 por mil de los pacientes hospitalizados por cualquier causa sufrieron una ETV durante su ingreso, el 30 % como EP, estando el 74 % de estos pacientes ingresados por problemas médicos. Esto demuestra la importancia de la incidencia de ETV entre los pacientes hospitalizados,

fundamentalmente en los pacientes médicos con inmovilización, cáncer, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedades respiratorias y accidentes cerebrovasculares, todos ellos conocidos factores que predisponen a la ETV y que, con frecuencia, se asocian en un mismo paciente con un efecto acumulativo sobre el riesgo de desarrollar esta enfermedad<sup>(12)</sup>. En otro estudio español del año 2005<sup>(13)</sup>, la ETV representó el 0,82 % de las altas hospitalarias, con una tasa estimada de 154 casos/100.000 habitantes, y una mortalidad hospitalaria media relacionada del 11,6 % para la EP y del 2,3 % para la TVP. Se ha calculado que en ese mismo año la ETV supuso para el Sistema Nacional de Salud un coste total de 75.500.000 euros. Todo ello sin contar las consecuencias a largo plazo: recurrencias, síndrome postrombótico (SPT) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

Además, esta enfermedad se considera la principal causa de muerte evitable entre los pacientes ingresados en un hospital<sup>(14)</sup>. En España, según los datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios, la ETV se presenta como diagnóstico secundario (asociada a otra afección) en aproximadamente la mitad de los casos, y de estos, en 3 de cada 4 el motivo de ingreso es una afección médica, fundamentalmente enfermedades cardiorrespiratorias<sup>(15)</sup>. En este sentido, es de destacar que entre el 10 y el 30 % de estos pacientes fallecen en el primer mes tras su presentación, siendo mayor la mortalidad en los pacientes con EP que en aquellos con TVP.

En términos de incidencia, la TVP de miembros inferiores es la más frecuente de las trombosis venosas<sup>(7)</sup>.

La ETV es además causa de elevada morbilidad a corto y largo plazo. Aproximadamente el 5 % de los pacientes con EP desarrolla hipertensión pulmonar (HP) y hasta un 30 % de los pacientes con TVP presentará SPT<sup>(16)</sup>. Después de finalizar el tratamiento e independiente de su duración, el riesgo de trombosis recurrente es alto, aproximadamente un 10 % por paciente y año. Diferentes estudios muestran que las tasas de ETV recurrentes aumentan constantemente con el tiempo, alcanzando hasta el

40 % después de 10 años. El riesgo de recurrencia aumenta con la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres (el 20 frente al 6 %)<sup>(17)</sup>. Los pacientes con un primer episodio de ETV idiopático o asociado con factores de riesgo mantenidos tienen un riesgo de recurrencia mayor que los pacientes con factores de riesgo transitorios<sup>(18,19,20)</sup>. Casi el 10 % de los pacientes con recurrencia fallecen por EP mortal<sup>(21)</sup>.

### *1.1.3. Consecuencias de la TVP y de la EP*

La ETV debe considerarse una enfermedad crónica debido a cuatro complicaciones en su devenir natural<sup>(22)</sup>:

- La muerte, con una serie de factores que la determinan, como la EP y sus complicaciones más graves, fundamentalmente la disfunción ventricular derecha y la HPTEC.
- El SPT. De la mayor parte de los estudios disponibles actualmente se deduce que puede establecerse un año después del episodio trombótico agudo, a pesar de una anticoagulación oral adecuada.
- La HPTEC, una enfermedad infradiagnosticada de pronóstico fatal, cuyo tratamiento médico únicamente mejora la sintomatología de forma transitoria, donde la cirugía (tromboendarterectomía pulmonar) solo está reservada para los casos anatómicamente favorables y cuya única alternativa terapéutica es el trasplante pulmonar, que presenta peores resultados en términos de supervivencia.
- El tromboembolismo venoso recurrente. A pesar de emplear una anticoagulación inicial efectiva, su tasa acumulativa oscila entre el 17,5 y el 30,3 % a los 2 y 8 años, respectivamente, de la trombosis inicial.

#### *1.1.3.1. Mortalidad*

La mortalidad real por ETV es difícil de estimar derivada de una situación de infradiagnóstico. Tan solo uno de cada tres fallecimientos por EP se diagnostica antes

del fallecimiento, y cuando este se produce y se trata adecuadamente, la mortalidad descende de forma notoria. Oscila entre el 23,1 y el 30 % a los 8 años del episodio inicial y, aunque la mortalidad es más alta durante el primer año (16,7 %), las tasas de mortalidad anual en los años siguientes son del 1,6 %. La mortalidad media de los pacientes con TVP se estima en un 1,6 % a los quince días y del 2,2 % a los tres meses, siendo para la EP significativamente mayor: del 7,4 % a los quince días y del 8,7 % a los tres meses<sup>(23,24)</sup>. El riesgo de muerte temprana en los pacientes con una EP sintomática es dieciocho veces superior comparado con los pacientes con TVP exclusivamente<sup>(25)</sup>. Casi en un cuarto de los pacientes con EP, su clínica de presentación es la muerte súbita<sup>(24)</sup>. Los predictores independientes de menor supervivencia temprana tras un episodio de ETV incluyen la edad avanzada, el sexo varón, menor índice de masa corporal (IMC), estancia hospitalaria en el momento del evento, IC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad neurológica importante y enfermedad maligna activa<sup>(25,26)</sup>. Además, los predictores clínicos de una pobre supervivencia temprana son el síncope y la hipotensión arterial<sup>(27)</sup>. La evidencia de insuficiencia cardíaca derecha basada en el examen clínico, los marcadores plasmáticos (pro-BNP, troponina) o la ecocardiografía predicen también una pobre supervivencia en los pacientes con EP y normotensión<sup>(28,29)</sup>.

En España, según los resultados del Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa<sup>(11)</sup>, durante el periodo de estudio (1999-2003) ingresaron 39.805 casos por EP siendo la mortalidad media intrahospitalaria por EP del 11,5 % (mortalidad por cualquier causa). Para TVP se dieron 30.124 altas siendo la tasa de mortalidad media para estos pacientes del 2 % (mortalidad por cualquier causa). Se observó una tendencia ligeramente al alza en las tasas de mortalidad, desde 10,3 % en 1999 a 12,8 % en 2003.

### 1.1.3.2. Síndrome postrombótico

Dos años después de una primera TVP, el 20-50 % de los pacientes desarrolla un SPT y el 5-10 % serán formas graves<sup>(30)</sup>. Después de dos años del episodio de TVP el número

de casos aumenta muy poco, pero no así la evolución del SPT hacia formas más graves (ulceración). No obstante, la historia natural TVP-SPT puede prevenirse. Dado el carácter crónico del SPT sus repercusiones sobrepasan los aspectos clínicos. Son destacadas las numerosas consecuencias sociales (p. ej. incapacidades), humanas (p. ej. alteración de la calidad de vida) y económicas (p. ej. bajas laborales)<sup>(31)</sup>.

La incidencia global de SPT y de úlcera venosa es de 76,1 y 18,0 por 100.000 personas-año, respectivamente<sup>(32)</sup>. La incidencia acumulada de síndrome de estasis venosa tras ETV y tras TVP proximal es de alrededor del 25 y 40 %, respectivamente<sup>(33,34)</sup>. Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de SPT son la edad avanzada, la obesidad, la localización proximal y la elevación persistente del dímero D<sup>(35)</sup>.

Después de una TVP lo habitual es que esta se recanalice, restaurándose la permeabilidad de la luz venosa, aunque las válvulas desaparecen funcionalmente, al quedar englobadas en el proceso fibrótico de la pared de la vena. La situación es una insuficiencia del sistema valvular del territorio venoso profundo, en una localización y una extensión determinadas por la trombosis previa. El paciente presentará una hipertensión venosa crónica de la extremidad durante la bipedestación, que incluso se incrementa durante el ejercicio. Precisamente este es uno de los problemas cruciales del síndrome; es decir, que durante la deambulación no se reduzcan las presiones venosas por la bomba músculo-venosa de la pierna, que normalmente es muy efectiva. Desde el punto de vista clínico, estas presiones venosas elevadas se pueden traducir en la aparición de varices, alteraciones cutáneas de estasis, lipoesclerosis, edema o úlcera venosa.

La estasis venosa propia del síndrome favorece la retrombosis. A los 4 años de una TVP, el riesgo de recurrencia es del 7,4 % (con SPT) frente al 1,6 % (sin SPT)<sup>(36)</sup>.

La calidad de vida se afecta de forma muy importante en los cuatro meses siguientes al episodio de TVP, y más allá en los casos de SPT, siendo los resultados similares a los publicados en los pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar o articular crónicas<sup>(37)</sup>.



### 1.1.3.3. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La HPTEC es una enfermedad grave con una importante morbimortalidad asociada. Se estima que la HPTEC es una de las principales causas de HP. Al igual que la hipertensión arterial pulmonar, la HPTEC se define por parámetros hemodinámicos, que se caracterizan por presentar una presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mmHg, con presión de oclusión de la arteria pulmonar  $< 15$  mmHg, y resistencia vascular pulmonar  $> 3$  unidades Wood o  $240 \text{ dins cm}^{-5}$ . Para establecer su diagnóstico es preciso demostrar la presencia de fenómenos trombóticos en la vasculatura arterial pulmonar durante un periodo superior a 3 meses, en los que se ha mantenido un tratamiento anticoagulante correcto<sup>(38)</sup>. La HPTEC se engloba dentro del grupo IV de la última clasificación actualizada de la HP realizada en el último simposio internacional celebrado en Dana Point (Estados Unidos) en febrero de 2008<sup>(39)</sup>. Como resultado de un episodio tromboembólico único o recurrente se produce la obstrucción del lecho vascular pulmonar y las alteraciones hemodinámicas secundarias, que en la mayoría de los casos revierten hacia la normalidad en el transcurso de los primeros meses<sup>(40)</sup>. En el caso de mantenerse la obstrucción, se produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar, desarrollando posteriormente un aumento de presión en la arteria pulmonar con el consiguiente fallo ventricular derecho. Sin embargo, recientes investigaciones orientan hacia una mayor relevancia en la etiopatogenia de la arteriopatía-remodelado vascular en el desarrollo de la HP<sup>(41)</sup>. Aunque inicialmente se considera una enfermedad rara, gracias a los avances producidos en la última década en el manejo diagnóstico, su porcentaje diagnóstico cada vez es mayor, por lo que se puede decir que, hasta la fecha, se trata de una enfermedad infradiagnosticada.

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad se desconoce. Históricamente, la HPTEC se ha considerado como una enfermedad rara y como una complicación poco frecuente en pacientes con un antecedente previo de EP, estimándose que solamente un 0,1-0,5 % de los pacientes que sobrevivían a un EP agudo desarrollaban la enfermedad<sup>(42,43,44)</sup>. Trabajos recientes han aportado resultados que hacen pensar que la

incidencia de esta enfermedad es mayor. En un estudio prospectivo, Ribeiro *et al.*<sup>(45)</sup> estudiaron una cohorte prospectiva de 78 pacientes diagnosticados de EP, encontrándose durante su seguimiento hallazgos ecocardiográficos sugestivos de persistencia de HP y/o datos de disfunción ventricular derecha en un 44 % de los pacientes al año de seguimiento. De estos, cuatro desarrollaron HP. En esta cohorte de pacientes, la presencia de una presión arterial pulmonar sistólica >50 mmHg al inicio del episodio tromboembólico y la edad de presentación (>70 años) se identificaron como factores de riesgo para desarrollar HPTEC. Pengo *et al.*<sup>(46)</sup>, en un estudio longitudinal y prospectivo, analizaron la incidencia de HPTEC en pacientes con un primer episodio de EP aguda sintomática, seguidos durante una media de ocho años. La incidencia acumulada de HPTEC sintomática fue del 1 % a los 6 meses, del 3,1 % al año y del 3,8 % a los 2 años. No se observaron nuevos casos a partir de los 2 años de seguimiento. Los factores de riesgo que se asociaban en el desarrollo de la HPTEC fueron: el antecedente previo de un episodio tromboembólico, la edad joven, el carácter idiopático del episodio tromboembólico y la existencia de defectos de perfusión extensos en la tomografía computarizada de tórax. Posteriormente, en el año 2006, Beccatini *et al.*<sup>(47)</sup> publicaron un estudio donde se estimó una incidencia de HPTEC del 0,8 % en una serie de pacientes sintomáticos con antecedente previo de un EP agudo. La verdadera incidencia de esta enfermedad es superior a la estimada, por diferentes motivos: a) los pacientes con antecedentes de EP previa han sido excluidos en la mayoría de los estudios publicados; b) se desconoce el porcentaje verdadero de los pacientes asintomáticos que posteriormente desarrollan HPTEC tras un episodio tromboembólico, y c) el episodio tromboembólico desencadenante es asintomático en un porcentaje elevado de pacientes<sup>(48)</sup>. En un estudio Dentali *et al.* refuerzan esta última teoría<sup>(49)</sup>. Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de una EP aguda, con seguimiento clínico y ecocardiográfico durante tres años. Se controlaron tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos, encontrándose en ocho de ellos (8,8 %) cifras de presión arterial pulmonar sistólica >40 mmHg, de los cuales cuatro (4,4 %) eran pacientes asintomáticos en los que el ecocardiograma inicial fue normal. Otra de las razones que podrían justificar la dificultad en el reconocimiento

de la HPTEC es su fisiopatología. En la gran mayoría de los casos, la HP se desarrolla a partir de la obstrucción trombótica. Sin embargo, en algunos pacientes se produce una arteriopatía-remodelado vascular responsable del desarrollo de la HP, tras un episodio inicial de obstrucción y posterior organización trombótica<sup>(50)</sup>. En estos últimos casos, parece no haber grandes diferencias con los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Si la verdadera incidencia de la enfermedad está todavía sin aclarar, hablar de cifras de prevalencia es aún más problemático, ya que hay pocos trabajos y datos publicados. En el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar<sup>(51)</sup>, sobre un total de 943 pacientes registrados, el 16,3 % pertenece al grupo IV (HPTEC). La proporción de pacientes con HPTEC es similar a las formas de hipertensión arterial pulmonar asociadas a enfermedades sistémicas (16,4 %) o a cardiopatías congénitas (15,3 %), y superior a la hipertensión portopulmonar (5,9 %), a la hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (6,4 %) o al consumo de aceite tóxico y anorexígenos. Otros registros existentes en la bibliografía, como es el caso del registro suizo<sup>(52)</sup>, barajan cifras de prevalencia de aproximadamente el 29 %, siendo en este caso la hipertensión arterial pulmonar idiopática la más prevalente, seguida de la HPTEC. Algunos estudios epidemiológicos señalan una mayor prevalencia de esta enfermedad en el sexo femenino frente al masculino, así como un aumento de casos en japoneses comparado con los observados en la población americana<sup>(53)</sup>. Estos hallazgos podrían tener explicación en el papel predisponente de un polimorfismo HLA encontrado en estos sujetos<sup>(54)</sup>. En la actualidad hay estudios encaminados a la identificación de posibles factores de riesgo o predisponentes para el desarrollo de la HPTEC, como los trabajos comentados anteriormente, donde encontraron que una edad avanzada (>70 años), la presencia de una presión arterial pulmonar sistólica >50 mmHg (determinada mediante ecocardiografía), antecedente de enfermedad tromboembólica previa, la embolia idiopática, los defectos de perfusión extensos en la tomografía computarizada y la edad joven, eran todos ellos factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad<sup>(45,46)</sup>. Condiciones clínicas como la esplenectomía previa, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, las derivaciones ventriculares para el tratamiento de la hidrocefalia, concentraciones plasmáticas

elevadas del factor VII y de anticuerpos antifosfolipídicos también se han relacionado con un mayor riesgo para el desarrollo de esta enfermedad<sup>(55,56,57,58)</sup>. Extrapolando los datos de las cifras de incidencia de HPTEC nos encontraríamos con una tasa de 1,4 casos por cada 100.000 habitantes y año. La HPTEC tiene mal pronóstico, con una supervivencia media de 2,8 años y con tasas de supervivencia del 68, 48 y 34 % a 1, 3 y 5 años, respectivamente<sup>(59)</sup>. Todos estos son datos obtenidos de estudios epidemiológicos similares realizados en Estados Unidos, Japón, India y México<sup>(58)</sup>. Hay muy pocos datos acerca de la mortalidad de la HPTEC. Lo poco que existe en la bibliografía son resultados extraídos de series históricas de pacientes no tratados. Riedel *et al.*<sup>(60)</sup> encontraron en una serie de 26 pacientes con HPTEC con un seguimiento de 15 años, una supervivencia a los 2 años menor del 20 %, falleciendo sobre todo los que presentaban cifras de presión arterial pulmonar media >50 mmHg. En otro estudio realizado en pacientes tratados solo con anticoagulación oral, se observó una mortalidad del 90 % a los 3 años de evolución cuando la presión arterial pulmonar media fue >30 mmHg<sup>(61)</sup>. En contraste con todo esto, en un estudio en población japonesa en 48 pacientes con presión arterial pulmonar media de 50 mmHg, se encontró una supervivencia media de 6,8 años tras el diagnóstico<sup>(62)</sup>. A pesar de estos datos contradictorios, se deduce que la mayoría de los pacientes con HPTEC no tratados o tratados únicamente con anticoagulación oral presentarán una evolución desfavorable y una progresión rápida de la enfermedad en un periodo no muy largo.

### 1.1.4. Etiología y factores de riesgo de la ETV

Para mejorar la supervivencia, evitar las recidivas, prevenir las complicaciones, y reducir los costes de cuidados de salud, la incidencia de la ETV se debe reducir. La importancia de identificar las personas que están en riesgo radica en que numerosos estudios han demostrado que el uso de una profilaxis tromboembólica (PTE) adecuada es segura, eficaz y rentable<sup>(63,64)</sup>. La etiología de la ETV no se conoce totalmente y probablemente se trate de la suma de múltiples condiciones. La presencia de un factor de riesgo no siempre supera el umbral para que se dé la ETV, sino que generalmente

son necesarios varios factores de riesgo para pasar este umbral. Aproximadamente en el 50 % de los casos no se identifica ningún factor de riesgo, son los pacientes con ETV idiopática<sup>(65)</sup>.

Los factores de riesgo podrían categorizarse como predisponentes —intrínsecos al paciente—, o bien depender de las circunstancias relacionadas con su ingreso en el hospital o desencadenantes (Tabla 1). Entre los factores predisponentes que suelen presentar los pacientes a su ingreso en el hospital destacan la edad, historia de ETV previa, cáncer, varices en los miembros inferiores, obesidad y situaciones de trombofilia congénita o adquirida. Entre los factores desencadenantes o extrínsecos destacan la inmovilización, intervenciones quirúrgicas, tipo de anestesia, infecciones graves, traumatismo, transfusiones de sangre, canalización de accesos venosos y embarazo y puerperio, entre otros<sup>(66)</sup>. Los factores de riesgo más comunes son la ETV previa, neoplasias, obesidad, cirugía e inmovilidad por cualquier causa.

Tabla 1. Factores de riesgo identificados de ETV

Intrínsecos o predisponentes	Desencadenantes
Edad avanzada	Cirugía
ETV previa	Traumatismo (grave o de extremidad inferior)
Neoplasia maligna	Inmovilidad prolongada
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	Embarazo y puerperio
Enfermedad inflamatoria intestinal	Tratamiento hormonal sustitutivo o anticonceptivos orales con estrógenos
Trastornos mieloproliferativos	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
Obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> )	Tratamiento antineoplásico (hormonal, quimioterapia o radioterapia)
Tabaquismo	Enfermedad médica aguda
Venas varicosas	Cateterismo venoso
Parálisis	Infección de herida
Trombofilia heredada o adquirida	
Apnea obstructiva del sueño	
Síndrome nefrótico	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	

En la Tabla 2 se detallan los principales factores de riesgo con su “odds ratio” (OR) correspondiente, de acuerdo con el modelo de estratificación de riesgo propuesto por Samama *et al.*<sup>(67)</sup>.

Tabla 2. Factores de riesgo y OR de sufrir ETV

Factor de riesgo	OR media	Desviación
Edad (comparada con menores de 40 años)		
40-59 años	1,67	1,28
60-74 años	2,91	1,47
≥75 años	4,11	1,48
Obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> )	2,17	1,38
Tabaquismo (>15 cigarrillos día)	1,57	1,59
Cirugía en 3 meses previos sin complicaciones	2,95	1,72
Cirugía en 3 meses previos con complicaciones	5,10	1,63
Terapia hormonal con estrógenos	2,96	1,26
Sepsis grave	6,69	1,59
Inmovilización >3 días	3,89	1,75
Parálisis aguda de miembros inferiores	5,70	1,63
Neoplasia	4,80	1,51
Enfermedad inflamatoria intestinal	2,87	1,46
Insuficiencia venosa	2,20	1,42
Historia de TVP previa	6,22	1,45
Historia de EP previa	8,65	1,45
Historia familiar de ETV (primer grado)	3,85	1,45
Trombofilia (más de un déficit de anticoagulante o mutación)	11,18	2,17

Las mujeres además tienen un incremento del riesgo durante el embarazo y el puerperio (periodo posparto) y mientras son tratadas con anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva y el tratamiento con el modulador selectivo del receptor estrogénico, el Raloxifeno<sup>(68,69,70,71)</sup>.

La incidencia de ETV aumenta significativamente con la edad tanto la idiopática como la secundaria, lo que sugiere que el riesgo asociado con la edad puede que sea debido a la biología del envejecimiento, más que al simple incremento de la exposición a los factores de riesgo de ETV con la edad<sup>(72)</sup>.

La hospitalización, que supone casi el 60 % de los eventos de ETV, es un factor de riesgo de especial importancia ya que supone un periodo único en el que se pueden sumar múltiples factores de riesgo al mismo tiempo (cirugía, trauma, catéteres intravenosos y dispositivos intravenosos, inmovilización, embarazo, enfermedades crónicas, etc.)<sup>(73,74)</sup>; se ha estimado que hasta en la mitad de los pacientes que presentan un episodio de ETV de forma ambulatoria se puede encontrar y relacionar directamente con una hospitalización previa en los 3 meses anteriores al evento<sup>(75)</sup>. Estos hallazgos implican que el periodo de hospitalización proporciona un punto de intervención y prevención único. Comparado con los residentes de la comunidad, los pacientes hospitalizados tienen una incidencia de ETV 150 veces superior<sup>(76)</sup>. La hospitalización supone casi el 60 % de los eventos de ETV en la comunidad<sup>(73,74)</sup>. La hospitalización por causa médica y quirúrgica tienen casi la misma proporción de ETV (22 y 24 %, respectivamente). El riesgo de ETV en los pacientes quirúrgicos se puede estratificar según la edad del paciente, el tipo de cirugía, y la presencia de cáncer activo<sup>(77,78)</sup>. La incidencia de ETV poscirugía es mayor en los pacientes de 65 años o más<sup>(78)</sup>. Los procedimientos quirúrgicos de alto riesgo son la neurocirugía, la cirugía mayor ortopédica del miembro inferior, la cirugía torácica, abdominal o pélvica por enfermedad maligna, el trasplante renal, y la cirugía cardiovascular<sup>(78)</sup>. Los factores de riesgo de ETV en los pacientes hospitalizados por una enfermedad médica aguda incluyen el tipo de patología que causó el ingreso, la edad mayor de 75 años, el cáncer y la ETV previa<sup>(79)</sup>.

El cáncer activo supone casi el 20 % de los eventos de ETV en la comunidad<sup>(80)</sup>. El riesgo parece ser mayor para los pacientes con cáncer pancreático, linfoma, tumores cerebrales malignos, hepatocarcinoma, leucemia, y cáncer colorrectal y otros cánceres



digestivos<sup>(81)</sup>. Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia inmunosupresora o citotóxica tienen un riesgo mayor de ETV<sup>(81)</sup>.

El catéter venoso central o el marcapasos transvenoso suponen el 9 % de los eventos de ETV en la comunidad<sup>(82)</sup>.

La trombosis previa de una vena superficial es un factor de riesgo independiente para la TVP o la EP a distancia. El riesgo de TVP que se atribuye a las varices no se conoce y parece que varía según la edad del paciente<sup>(82)</sup>.

El tabaquismo activo o pasado, la EPOC y el fracaso renal no son factores de riesgo independientes para la ETV<sup>(82)</sup>. El riesgo asociado a la IC, independientemente de la hospitalización, es bajo<sup>(82)</sup>.

Otras condiciones asociadas con la ETV son la trombocitopenia inducida por heparina, los síndromes mieloproliferativos (especialmente la policitemia vera y la trombocitosis esencial), la coagulación intravascular diseminada, el síndrome nefrótico, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la tromboangiítis obliterante (enfermedad de Buerger), la púrpura trombótica trombocitopénica, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, y cada vez menos probable, la hiperhomocisteinemia<sup>(83,84)</sup>.

Estudios recientes basados en familias indican que la ETV es altamente heredable<sup>(85,86,87)</sup>. Los antecedentes familiares se asocian con el riesgo de ETV<sup>(88)</sup>. Los déficits heredados de anticoagulantes naturales en el plasma (antitrombina, proteína C o proteína S) son reconocidos desde hace años como potentes factores de riesgo para ETV<sup>(88,89,90)</sup>. Descubrimientos más recientes de la afectación en la regulación del sistema procoagulante (resistencia a la proteína C activada, factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina G20210A)<sup>(91,92,93,94)</sup> y el incremento de las concentraciones en plasma de factores procoagulantes (factores VIII, IX y XI)<sup>(95,96,97)</sup> han añadido nuevos

paradigmas a la lista de trastornos adquiridos y hereditarios de predisposición a la trombosis, lo que se conoce como trombofilia. Estos factores relacionados con la hemostasis del plasma o marcadores de la activación de la coagulación se correlacionan con un incremento del riesgo trombótico y son altamente heredables<sup>(98,99,100)</sup>. Los factores de trombofilia más establecidos y conocidos incluyen el factor V Leiden, la mutación PT G20210A del gen de la protrombina, y el déficit de antitrombina y proteínas C y S. La prevalencia de estas mutaciones en la población general varía de menos del 1 a un 5 % e implica entre 3 y 10 veces más de riesgo de ETV cuando son homocigotos<sup>(101,102)</sup>. Los déficits de los anticoagulantes naturales confieren el mayor riesgo de ETV pero son también los menos frecuentes en la población. La presencia de una de estas alteraciones no siempre supone el desarrollo de ETV, pero se estima que aproximadamente el 25-35 % de los pacientes con un primer episodio de ETV tienen al menos una de estas cinco mutaciones (heterocigoto u homocigoto)<sup>(102,103)</sup>. Mientras que la utilidad clínica de los test diagnósticos de trombofilia adquirida o hereditaria permanece controvertida, tales estudios proporcionarían una herramienta potencial para la estratificación de los pacientes en alto y bajo riesgo para recidivas de ETV, aportando información para el manejo profiláctico adecuado en aquellos pacientes que más se beneficiarían, y en última instancia, reduciendo así la recidiva de ETV.

Recientemente se han publicado diversos estudios sugiriendo una asociación entre la patología arterial y venosa. Así, el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular aumenta en pacientes con una ETV idiopática previa<sup>(104)</sup>. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la inflamación y la presencia de factores como la obesidad, estrés e hipertensión arterial (HTA) podrían ser comunes para la patología trombótica arterial y venosa. En este sentido, es interesante destacar que el uso de estatinas podría reducir el riesgo de ETV a medio y largo plazo<sup>(105)</sup>.

Dada la evidencia de su efectividad, el *National Quality Forum* de Estados Unidos ha incluido la PTE entre las prácticas seguras para una mejor asistencia sanitaria (práctica n.º 28), recomendando la evaluación del riesgo de ETV de cada paciente al ingreso, su

repetición regular, y la utilización de medidas de PTE apropiadas basadas en la evidencia<sup>(106)</sup>. También la *Joint Commission* ha introducido entre sus estándares la prescripción de la PTE en las primeras 24 horas tras el ingreso, o demostrar una valoración de riesgo o contraindicación que justifique su ausencia<sup>(107)</sup>. Durante los últimos años se han propuesto diferentes enfoques prácticos que en función del número e importancia de los factores de riesgo presentes establecen una categoría de riesgo y así adoptar las medidas profilácticas más adecuadas en función de dicho riesgo<sup>(108,109,110)</sup>.

### 1.1.5. Duración del tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso

El tratamiento anticoagulante es la base del tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV). De manera general, pueden considerarse dos objetivos. El primero consiste en el tratamiento del episodio agudo en el que se persigue la mejoría de los síntomas, evitar la progresión del trombo favoreciendo la lisis del mismo y la reducción del riesgo de EP precoz. El segundo objetivo es la prevención de nuevos episodios de TEV, que no procederían directamente del primer episodio agudo<sup>(111)</sup>. El marco temporal para el primer objetivo se inicia desde que se comienza con el tratamiento hasta que la trombosis aguda se puede considerar inactiva, que podríamos denominar como periodo de “tratamiento activo”. El marco temporal para el segundo objetivo también se inicia con el inicio del tratamiento hasta que se suspende el tratamiento. Este periodo se puede denominar “prevención secundaria”, y puede ser de duración indefinida, sin un final prefijado. El riesgo de extensión de la trombosis y la EP es muy alto en pacientes con trombosis aguda en el inicio, pero cae rápidamente cuando el tratamiento anticoagulante se instaura<sup>(112)</sup>. Durante esta fase, probablemente de 3-4 semanas de duración, la mayor parte del beneficio del tratamiento anticoagulante se debe al tratamiento activo más que a la profilaxis secundaria de nuevos episodios. Con posterioridad, especialmente después del tercer mes, la mayor parte del beneficio es por la prevención secundaria.

La consideración de estas dos fases tiene implicaciones en la práctica clínica.

### Anticoagulación inicial en el TEV

Dado que el riesgo de progresión de la trombosis o la EP secundaria es muy elevado en pacientes no tratados, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible y con una intensidad más elevada<sup>(112,113)</sup>. Por ejemplo: utilización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes un mínimo de 5 días seguidos de antagonistas de la vitamina K (AVK), tratamiento inicial con dosis altas de HBPM en pacientes con cáncer durante 1 mes seguido de dosis inferiores<sup>(114)</sup>, dosis altas de rivaroxabán durante los 20 primeros días seguidas de dosis inferiores<sup>(115)</sup>, o dosis de apixabán más altas durante 7 días seguidas de dosis inferiores<sup>(116)</sup>.

### Anticoagulación a largo plazo en el TEV

Dentro de lo que se entiende como largo plazo, se incluye la parte final del tratamiento activo y la prevención secundaria de nuevos episodios. Independientemente de la duración del tratamiento a largo plazo, al suspender el tratamiento anticoagulante existe un incremento de riesgo de recurrencia<sup>(117,118)</sup>. La magnitud del incremento del riesgo depende de las características individuales del paciente<sup>(117,118)</sup>. Si se suspende la anticoagulación antes de que complete la fase inicial de tratamiento, puede producirse una reactivación del episodio agudo inicial con un incremento de riesgo subsiguiente de recurrencias<sup>(117,118)</sup>. Este riesgo adicional de recurrencia es elevado si el paciente es tratado durante un tiempo demasiado corto, pero este riesgo de recurrencias no disminuye si se prolonga el tratamiento más tiempo. En consecuencia, el riesgo intrínseco de recurrencia no justifica en general el tratamiento indefinido y es importante identificar cuándo el tratamiento activo se ha completado de manera suficiente, con el fin de minimizar el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación y el riesgo de recurrencia después de retirar el tratamiento.

Por tanto, la gran cuestión en el tratamiento del TEV es: a partir de los 3 meses, ¿hasta cuándo se ha de tratar un paciente para evitar recurrencias de TEV y con un balance riesgo-beneficio aceptable?

- En cuanto al riesgo de hemorragia mayor debido a la anticoagulación, la tasa media durante los tres primeros meses es del 2,06 % (9 % pacientes-año), cayendo a partir de este momento a un 1,7 % pacientes-año<sup>(119)</sup>. Algunos factores se relacionan con un elevado riesgo de hemorragia. Es el caso de la edad avanzada, los antecedentes hemorrágicos, la presencia de insuficiencia renal o hepática, el uso concomitante de fármacos antiagregantes, la intensidad de la anticoagulación y su duración<sup>(119)</sup>. Es posible definir una población de “bajo riesgo hemorrágico” que incluiría pacientes <70 años, que no requieren antiagregantes ni AINE y que han presentado un buen control de la anticoagulación.
- Como detallaremos más adelante, no todos los pacientes con ETV presentan el mismo riesgo de recurrir tras la suspensión de la anticoagulación.
  - En pacientes con TEV no provocados, el riesgo anual de presentar una recurrencia tras la supresión de la anticoagulación es alta ( $\geq 5$  %). Varios estudios permiten afirmar que aunque en pacientes con un TEV no provocado, los primeros 6 meses tras parar la anticoagulación reúnen la tasa más elevada de recurrencias para TEV, la prolongación de la anticoagulación de 3 a 6 o 12 meses únicamente consigue retrasar, que no reducir, la presentación de recurrencias<sup>(120)</sup>. Un metanálisis de dichos estudios permite situar en 1,05 (IC 95 % 0,78-1,39) el riesgo relativo (RR) de recurrir del grupo 3 meses frente a los grupos prolongados con un seguimiento de 1-3 años tras la interrupción<sup>(121)</sup>. De mantener la anticoagulación, pasados los primeros 3 meses de tratamiento, el riesgo de recurrencia TEV es casi nulo.
  - En pacientes con TEV provocado por cirugía, una vez realizados los 3 meses de anticoagulación, el riesgo anual de presentar una

recurrencia es marcadamente menor ( $<1\%$ ), y el riesgo de presentar recurrencias tras un TEV debido a factores de riesgo transitorios no quirúrgicos es intermedio ( $1-5\%$ ) y variable. A factor de riesgo menos potente, mayor tasa de recurrencias.

Datos procedentes de diversos estudios muestran que un tratamiento demasiado corto se asocia a mayor riesgo de recurrencias. Cinco ensayos clínicos controlados compararon el riesgo de recurrencia tras el primer episodio de TEV (1-1,5 meses contra 3-6 meses). En los pacientes tratados 1-1,5 meses el riesgo fue aproximadamente el doble que en los tratados 3-6 meses (RR 1,89; IC 95 % 1,43-2,50)<sup>(122)</sup>. Cuatro estudios compararon pacientes tratados 3 meses con pacientes tratados 6-12 meses<sup>(123,124,125,126)</sup>. El riesgo de recurrencia fue muy bajo durante el periodo de tratamiento, pero se incrementó de manera notable al suspenderlo en los dos grupos de pacientes. Tras 1-3 años de seguimiento, el riesgo de recurrencia fue similar (RR 1,19; IC 95 % 0,86-1,65). Esto sugiere que la duración del marco temporal del periodo de tratamiento activo es de 3 meses. La recurrencia asociada a tratamientos breves se produce predominantemente en la localización inicial, lo que sugiere reactivación de la trombosis inicial. En el estudio DURAC<sup>(127)</sup>, se evaluó la localización de la recurrencia en pacientes tratados 1,5 meses comparados con pacientes tratados 6 meses. No se encontró que una TVP predispusiera a una TVP en la misma extremidad, excepto durante los 6 primeros meses de seguimiento en el caso de pacientes tratados durante un periodo breve (1,5 meses). En ellos, el riesgo de recurrencia se producía en la misma extremidad (64 contra 34 %). Esto ocurre dentro de los 6 primeros meses de seguimiento como se observó en un estudio que analizó datos de pacientes de 7 estudios (RR 2,12; IC 95 % 1,43-3,15)<sup>(117)</sup>. En consecuencia, el incremento de riesgo asociado a tratamientos demasiado cortos es inmediato y transitorio. En el mismo análisis se observó que los pacientes con ETV no provocada mostraron el doble de riesgo de recurrencia que los pacientes con TEV provocados por factores de riesgo transitorios (RR 1,82; IC 95 % 1,35-2,44). En este caso, el mayor riesgo de recurrencia en los casos no provocados persistió de manera continua durante los 24 meses de seguimiento, sin concentrarse más en los primeros 6

meses. Los pacientes con TVP proximal o EP, presentaban el doble de riesgo de recurrencia que las TVP distales. De aquí se puede deducir que aunque existe un incremento de recurrencias si el tratamiento es demasiado breve, el incremento debido a otros factores de riesgo persiste. Sin embargo, independientemente de la longitud del tratamiento, hay un pico de recurrencias precoz y su magnitud cambia con la longitud del periodo de tratamiento anticoagulante<sup>(111)</sup>. Aunque de manera global el tratamiento activo se completa en 3 meses, puede diferir según subgrupos de pacientes. Por ejemplo, en pacientes con TVP provocada por factores de riesgo temporales o pacientes con trombosis asociada a cáncer. Los pacientes con TEV no provocado parece que presentan menor riesgo de recurrencia si suspenden el tratamiento después de 6 meses o más comparado con los que lo suspenden a los 3 meses (RR 0,59 a los 6 meses de seguimiento; IC 95 % 0,35-0,98)<sup>(125)</sup>. Esto sugiere que el tratamiento activo debe ser más largo de 3 meses en este grupo. Los pacientes con TVP proximal o EP muestran un riesgo elevado de recurrencia independientemente del momento de supresión del tratamiento (15 % a los 2 años). En estos pacientes que son candidatos a tratamiento indefinido si el riesgo de sangrado no es elevado, es preferible mantener el tratamiento 6 meses en lugar de 3. Los pacientes con TEV y cáncer activo presentan un riesgo incrementado de recurrencia cuando se suspende el tratamiento por lo que en ausencia de riesgo hemorrágico elevado, habitualmente deben seguir con tratamiento anticoagulante<sup>(112,118,128,129,130,131)</sup>. Si el riesgo de recidiva después del tratamiento activo es demasiado alto, la anticoagulación es muy efectiva en la prevención del riesgo de recurrencia (más del 90 % de reducción del riesgo) aunque el riesgo de hemorragia es 2-3 veces superior<sup>(118)</sup>. La decisión de tratar de manera indefinida depende en consecuencia, del balance de ambos riesgos en los pacientes individuales. Es importante tener en cuenta las consecuencias de cada tipo de complicación. En la actualidad se sabe que la probabilidad de fallecer por una complicación hemorrágica mayor es el doble que la de morir por un TEV recurrente<sup>(132,133)</sup>. De manera general, se acepta que los pacientes con un segundo episodio no provocado de ETV o ETV asociado a cáncer activo, presentan un riesgo inaceptablemente alto de trombosis tras suspender el tratamiento anticoagulante y son tratados de manera indefinida salvo que el riesgo de

sangrado sea especialmente elevado<sup>(118)</sup>. Tras un primer episodio, el tratamiento indefinido es más controvertido. La decisión debe tener en cuenta el riesgo individual de recurrencia, de hemorragia y las preferencias del paciente<sup>(118)</sup>. En la actualidad no existen herramientas eficaces que ayuden a predecir el riesgo de recurrencia<sup>(134)</sup>. Se puede establecer que existe evidencia de que es necesario un “tratamiento activo” mínimo de 3 meses en el TEV no provocado y que el riesgo de recurrencia persiste por lo que la anticoagulación puede continuarse de manera indefinida como profilaxis secundaria, hasta que los riesgos y sus consecuencias excedan los beneficios.

En 2012 fueron publicadas las guías sobre tratamiento y prevención de la trombosis del *American College of Chest Physicians* (ACCP) en su 9.<sup>a</sup> edición<sup>(135)</sup>. Son unas guías basadas en la evidencia clínica disponible que han sido evaluadas desde un punto de vista muy metodológico. A pesar de que la evidencia disponible no ha cambiado significativamente en los últimos años, los grados de evidencia han sido marcadamente degradados, lo cual hace que hayan sido criticadas<sup>(136)</sup> y que algunas recomendaciones difieran de las recomendaciones de anteriores ediciones y de la práctica clínica habitual. La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) ha publicado un posicionamiento para orientar sobre las recomendaciones en el tratamiento a largo plazo del TEV y para facilitar su aplicación clínica<sup>(137)</sup>. Especialmente se centran en el tratamiento de la ETV no provocada ya que en el caso de TEV secundario a factores desencadenantes, no existe controversia. Los pacientes con TEV no provocado constituyen el 25-50 % de todos los pacientes con trombosis<sup>(138)</sup>. Una cuestión relevante es adoptar una definición unívoca de lo que se entiende por largo plazo ya que en las guías de la ACCP se refieren a tratamiento inicial (0-7 días), a largo plazo (7 días hasta 3 meses) y ampliado (entre 3 meses e indefinido)<sup>(135)</sup>. Es más común entender el tratamiento inicial como los 3-6 meses de tratamiento, que se correspondería a la idea propuesta por Kearon de “tratamiento activo”<sup>(113)</sup>, y la anticoagulación a largo plazo como un periodo indefinido, desde los 3-6 meses en adelante, sin un final definido, hasta que el riesgo hemorrágico percibido aconseje el cese de la anticoagulación, que constituiría la profilaxis secundaria.



La ACCP recomienda un periodo de anticoagulación con AVK con una Relación Normalizada Internacional (INR) objetivo de 2,5 (rango 2-3) para prevenir la extensión del trombo y la recurrencia precoz con una duración de 3 meses. Después, en caso de riesgo bajo de sangrado, se puede valorar mantener a largo plazo, y en caso de riesgo elevado suspender a los 3 meses. Tras un segundo episodio, tratamiento indefinido aunque si el riesgo de sangrado es elevado sugieren 3 meses. Hay que tener en cuenta que el beneficio de la anticoagulación existe mientras se continúa con la anticoagulación, ya que después de su retirada, el riesgo de recurrencia persiste elevado independientemente de la duración del tratamiento realizado<sup>(117)</sup>. En consecuencia, la anticoagulación a largo plazo puede ser equivalente de hecho a la anticoagulación de por vida, o hasta que el riesgo de sangrado por la anticoagulación se perciba que no es admisible. Este sería el concepto de tratamiento indefinido. Por ello, cuando se decide la duración del tratamiento en un paciente concreto hay que considerar cuál va a ser la duración del tratamiento inicial y si el riesgo de hemorragia es suficientemente bajo como para justificar el tratamiento indefinido. Las últimas recomendaciones de la ACCP sobre la duración del tratamiento anticoagulante se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones y sugerencias de la ACCP (9.<sup>a</sup> ed.) sobre duración de la anticoagulación tras un evento TEV

<p>En pacientes con una TVP proximal de las EEII provocada por cirugía, se recomiendan 3 meses de tratamiento anticoagulante mejor que tratamiento durante un periodo más corto (grado 1B), tratamiento durante un periodo de tiempo limitado más largo (por ejemplo, 6-12 meses) (grado 1B), o tratamiento prolongado (grado 1B), independientemente del riesgo de sangrado.</p>
<p>En pacientes con una TVP proximal de las EEII provocada por un factor de riesgo transitorio no quirúrgico, se recomiendan 3 meses de tratamiento anticoagulante mejor que tratamiento durante un periodo más corto (grado 1B), tratamiento durante un periodo de tiempo limitado más largo (por ejemplo, 6-12 meses) (grado 1B) o tratamiento prolongado si hay un alto riesgo de sangrado (grado 1B). Se sugiere tratamiento anticoagulante durante 3 meses mejor que un tratamiento prolongado si hay riesgo de hemorragia bajo o moderado (grado 2B).</p>
<p>En pacientes con una TVP distal aislada de las EEII provocada por cirugía o por un factor de riesgo transitorio no quirúrgico, se sugiere 3 meses de tratamiento anticoagulante mejor que un tratamiento durante un periodo más corto (grado 2C), tratamiento durante un periodo de tiempo limitado más largo (por ejemplo, 6-12 meses) (grado 1B) o tratamiento prolongado (grado 1B), independientemente del riesgo de sangrado.</p>
<p>En pacientes con una TVP de las EEII no provocada (distal aislada o proximal), se recomiendan al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante mejor que un tratamiento durante un periodo más corto (grado 1B). Después de 3 meses de tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para establecer la relación riesgo-beneficio del uso de un tratamiento prolongado.</p>
<p>En pacientes con un primer episodio de ETV no provocada que sea una TVP proximal de las EEII, y que tengan un riesgo bajo o moderado de sangrado, se sugiere terapia anticoagulante prolongada mejor que tratamiento durante 3 meses (grado 2B).</p>

En pacientes con un primer episodio de ETV no provocada que sea una TVP distal aislada de las EEII, se sugieren 3 meses de tratamiento anticoagulante mejor que terapia prolongada en aquellos que tengan riesgo de sangrado bajo o moderado (grado 2B), y se recomiendan 3 meses de tratamiento anticoagulante en aquellos que tengan alto riesgo de sangrado (grado 1B).

En los pacientes con EP secundaria a cirugía, se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses en lugar de duraciones de tratamiento inferiores (grado 1B), duraciones de tratamiento mayores limitadas (p. ej. 6 o 12 meses) (grado 1B), o tratamiento extendido (grado 1B), con independencia del riesgo de sangrado.

En los pacientes con EP idiopática, se recomienda tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses (grado 1B). Después de 3 meses de tratamiento anticoagulante, se debería evaluar el riesgo-beneficio de tratamiento a largo plazo. Para los pacientes con un primer episodio de EP idiopática con riesgo de sangrado leve o moderado, se sugiere tratamiento prolongado (grado 2B). Para los pacientes con un primer episodio de EP idiopática con riesgo de sangrado alto, se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses en lugar de tratamiento prolongado (grado 1B).

En los pacientes con un segundo episodio idiopático de ETV, se recomienda tratamiento anticoagulante prolongado en lugar de 3 meses si el riesgo de sangrado es bajo (grado 1B), y se sugiere tratamiento prolongado si el riesgo de sangrado es moderado (grado 2B). Para los pacientes con un segundo episodio idiopático de ETV y riesgo de sangrado alto, se sugiere tratamiento anticoagulante durante 3 meses (grado 2B).

En pacientes con TVP de las EEII y cáncer activo, si el riesgo de sangrado no es alto, se recomienda terapia anticoagulante prolongada mejor que 3 meses de tratamiento (grado 1B) y, si hay alto riesgo de sangrado, se sugiere tratamiento anticoagulante prolongado (grado 2B). Para los pacientes con EP y cáncer activo, si el riesgo de sangrado no es alto, se recomienda tratamiento anticoagulante prolongado (grado 1B); y si es alto, se sugiere tratamiento anticoagulante prolongado (grado 2B).

### 1.1.5.1. Tratamientos no dicumarínicos en la prevención secundaria del TEV

Como ya se ha hecho referencia, los pacientes con un episodio de TEV no provocado presentan un riesgo anual de recurrencia alto<sup>(138)</sup>. Si este riesgo no excede el riesgo de hemorragia relacionado con la anticoagulación, puede considerarse anticoagulación indefinida. Esta prevención secundaria se ha realizado históricamente con acenocumarol o warfarina, dos fármacos AVK que exigen controles analíticos para minimizar los riesgos de sangrado. Sin embargo, en los últimos años se han publicado estudios que avalan el uso de nuevos tratamientos en la prevención secundaria del TEV con un bajo perfil de sangrados como la aspirina o los nuevos anticoagulantes directos.

#### Heparinas de bajo peso molecular

Las HBPM son el tratamiento inicial actual en los pacientes con TEV. La vía de administración parenteral subcutánea no hace que sean ideales para el tratamiento a largo plazo. No obstante, existen diversos estudios que han comparado HBPM con AVK en pacientes con TEV, pero son estudios de calidad limitada y con pocos pacientes. Un metanálisis<sup>(139)</sup> concluye que en los pacientes tratados con HBPM, el riesgo de recurrencia disminuye un 49 % (RR 0,52; IC 95 % 0,36-0,73) durante el periodo de tratamiento y un 33 % (RR 0,67; IC 95 % 0,50-0,89) durante el periodo de observación. En cuanto al riesgo hemorrágico, disminuía un 41 % durante el periodo de observación. Las ventajas de las HBPM se producían especialmente en pacientes con cáncer en cuanto al riesgo de recurrencias y en todos los pacientes en cuanto a riesgo de hemorragias. Aun así, son resultados de un metanálisis y no se contemplan cuestiones de coste-eficacia.

### Anticoagulantes orales de acción directa

En los últimos años se han realizado estudios en el tratamiento del TEV con nuevos anticoagulantes orales inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) y de la trombina (dabigatrán) en el tratamiento del TEV.

El estudio EINSTEIN-DVT<sup>(140)</sup> comparó de forma abierta rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg al día) con enoxaparina subcutánea seguida de un AVK, warfarina o acenocumarol (titulado para conseguir un INR entre 2-3), durante 3,6 (63 % de los pacientes) o 12 meses en 3.449 pacientes con TVP aguda sintomática. El 2,1 % de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron ETV recurrente sintomática frente al 3 % de los tratados con enoxaparina-AVK ( $p=0,08$  para superioridad). La frecuencia de hemorragia mayor (0,8 y 1,2 %, respectivamente) y de hemorragia clínicamente relevante (7,3 y 7 %, respectivamente) fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en la mortalidad ni en la frecuencia de suspensión del tratamiento debida a efectos adversos. El beneficio neto clínico (incluyendo ETV recurrente sintomática y hemorragia mayor) fue del 2,9 % en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 4,2 % en los que recibieron enoxaparina-AVK.

El estudio EINSTEIN-PE<sup>(141)</sup> comparó de forma abierta rivaroxabán con enoxaparina-AVK con un diseño igual al del estudio EINSTEIN-DVT en 4.832 pacientes con EP aguda sintomática durante 3,6 (57 % de los pacientes) o 12 meses. El 2,1 % de los pacientes tratados con rivaroxabán y el 1,8 % de los tratados con enoxaparina-AVK tuvieron ETV recurrente sintomática ( $p=0,003$  para no inferioridad). La frecuencia de hemorragia mayor fue significativamente menor en el grupo tratado con rivaroxabán (1,1 frente a 2,2 %,  $p=0,003$ ). La frecuencia de hemorragia clínicamente relevante fue similar en ambos grupos (9,5 % con rivaroxabán y 9,8 % con enoxaparina-AVK). No hubo diferencias en la mortalidad ni en la frecuencia de suspensión del tratamiento debida a efectos adversos. El beneficio neto clínico favoreció a rivaroxabán (3,4 frente a 4 %).

El estudio EINSTEIN-Extension<sup>(142)</sup> comparó con un diseño doble ciego durante 6 o 12 meses rivaroxabán (20 mg al día) con placebo en 1.396 pacientes con ETV (33 % con EP y casi el 75 % con ETV idiopática) que habían completado 6 o 12 meses de tratamiento con rivaroxabán o un AVK. El 1,3 % de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron ETV recurrente sintomática frente al 7,1 % de los que recibieron placebo. La frecuencia de hemorragia mayor en los pacientes tratados con rivaroxabán fue del 10,7 %. La frecuencia de hemorragia clínicamente relevante fue del 5,4 % en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 1,2 % en los pacientes que recibieron placebo. El beneficio neto clínico fue del 2 % en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 7,1 % en los que recibieron placebo.

El estudio RE-COVER<sup>(143)</sup> comparó con un diseño doble ciego dabigatrán (150 mg cada 12 horas) con warfarina (titulada para conseguir un INR entre 2-3) en 2.564 pacientes con ETV aguda (31 % con EP) con una edad media de 55 años durante 6 meses. Todos los pacientes recibieron en la fase aguda del tratamiento un anticoagulante parenteral (la mayoría HBPM). Los pacientes tratados con dabigatrán tuvieron una recurrencia de la ETV del 2,4 % frente al 2,1 % de los tratados con warfarina. La frecuencia de hemorragias mayores fue similar (1,6 frente a 1,9 %), pero el total de hemorragias fue menor con dabigatrán (16,1 frente a 21,9 %). La mortalidad fue similar en ambos grupos.

En el estudio RE-COVER II<sup>(144)</sup> se comparó dabigatrán (150 mg dos veces al día) con warfarina (titulada para conseguir un INR entre 2-3) en 2.568 pacientes con ETV aguda (68 % TVP, 23 % EP y 9 % TVP y EP). La recurrencia del TEV se observó en el 2,3 % de los pacientes del grupo de dabigatrán frente al 2,2 % de los pacientes del brazo warfarina (RR 1,08; IC 95 % 0,64-1,80;  $p < 0,001$  para no inferioridad). La mortalidad por cualquier causa (2,0 % vs. 1,9 %) y la incidencia de hemorragias graves (1,2 % vs. 1,7 %), fue similar en ambos grupos.

El estudio RE-MEDY<sup>(145)</sup> comparó con un diseño doble ciego dabigatrán (150 mg cada 12 horas) con warfarina (titulada para conseguir un INR entre 2-3) en 2.856 pacientes con ETV durante un periodo adicional de 6 a 36 meses, tras un periodo inicial de tratamiento anticoagulante de 3 a 12 meses. La recurrencia del TEV fue similar en ambos grupos (1,8 frente a 1,3 %,  $p=0,03$  para no inferioridad), con una menor frecuencia de hemorragia mayor (0,9 frente a 1,8 %) y del total de hemorragias (19 frente a 26 %) con dabigatrán.

El estudio RE-SONATE<sup>(146)</sup> comparó con un diseño doble ciego dabigatrán (150 mg cada 12 horas) con placebo en 1.343 pacientes con ETV durante 6 meses, tras un periodo inicial de tratamiento anticoagulante de 6 a 18 meses. La recurrencia fue menor en el grupo tratado con dabigatrán (0,4 frente a 5,6 %), una frecuencia baja de hemorragia mayor en ambos grupos (0,3 frente a 0,1 %) y una mayor frecuencia de hemorragia clínicamente relevante en el grupo tratado con dabigatrán (5,3 frente a 1,8 %).

El estudio AMPLIFY<sup>(147)</sup> comparó apixabán (10 mg cada 12 horas durante 7 días, seguido de 5 mg cada 12 horas durante 6 meses) con enoxaparina subcutánea, seguida de warfarina en 5.395 pacientes con ETV. La variable principal de eficacia fue la recurrencia de la ETV sintomática o la muerte relacionada con la misma. La recidiva del TEV aconteció en 59/2.609 pacientes (2,3 %) en el grupo apixabán y en 71/2.635 pacientes (2,7 %) en el grupo enoxaparina (RR 0,84; IC 95 % 0,60-1,18;  $p<0,001$  para no inferioridad). La incidencia de hemorragia grave o hemorragia clínicamente relevante ocurrió en el 4,3 % de los pacientes del grupo de apixabán y en el 9,7 % de los pacientes tratados con enoxaparina (RR 0,44; IC 95 % 0,36-0,55;  $p<0,001$  para superioridad).

En el estudio HOKUSAI-VTE<sup>(148)</sup> se comparó edoxabán con HBPM seguido de warfarina en pacientes con un episodio agudo de TEV. La dosis de edoxabán fue de 60 mg diarios, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento

de creatinina 30-50 ml/min) o un peso corporal menor de 60 kg, donde la dosis fue de 30 mg diarios. En total se incluyeron 8.292 pacientes: de ellos, 4.921 pacientes se incluyeron con el diagnóstico de TVP, y 3.319 con el de EP. Entre los pacientes que recibieron warfarina, el tiempo total en rango (definido por INR entre 2-3) fue del 63,5 %. Edoxabán resultó ser no inferior a warfarina con respecto al evento primario de eficacia, el cual ocurrió en 130 pacientes con edoxabán (3,2 %) y en 146 en el grupo de warfarina (3,5 %): RR 0,89; IC 95 % 0,70-1,13;  $p < 0,001$  para no inferioridad. El evento principal de seguridad (aparición de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante), ocurrió en 349 pacientes (8,5 %) en el grupo de edoxabán y en 423 pacientes en el grupo de warfarina (10,3 %): RR 0,81; IC 95 % 0,71-0,94;  $p = 0,004$  para superioridad.

En resumen, los resultados con los anticoagulantes directos han sido muy interesantes y prometedores, porque ofrecen una alternativa a los AVK sin precisar controles, aunque desde el punto de vista de eficacia y seguridad ninguno ha demostrado una superioridad clara frente a la pauta habitual de HBPM seguida de AVK. En la actualidad está aprobado rivaroxabán y dabigatrán con esta indicación por la Agencia Europea del Medicamento en Europa.

### Aspirina

Existen dos estudios controlados que evaluaron aspirina frente a placebo como profilaxis secundaria del TEV. En el estudio WARFASA<sup>(149)</sup> se evaluó aspirina 100 mg/día contra placebo durante 2 años, en 402 pacientes que habían sido tratados entre 6-18 meses por un TEV no provocado. La tasa de recurrencias anual fue 6,6 % en los tratados con aspirina y 11,2 % en los que recibieron placebo (RR 0,58; IC 95 % 0,36-0,92). Solo un paciente en cada grupo presentó una hemorragia mayor. En el estudio ASPIRE<sup>(150)</sup> se evaluaron 822 pacientes que recibieron aspirina 100 mg/día o placebo tras un episodio de TEV no provocado durante 4 años. La tasa anual de recurrencias fue de 6,5 % en el grupo placebo y 4,8 % en el grupo que recibió aspirina (RR 0,74; IC



95 % 0,52-1,05). Además, se redujo la tasa de ictus, infarto de miocardio o muerte cardiovascular en un 33 % (RR 0,66; IC 95 % 0,48-0,92). Las tasas de hemorragia fueron similares (0,6 % en el grupo placebo y 1,1 % en el grupo aspirina). Estos estudios sustentarían el uso de aspirina como prevención secundaria tras un episodio de TEV no provocado.

### Estatinas

Un amplio estudio en el que se evaluó rosuvastatina contra placebo, encontró una disminución del TEV en los pacientes que recibieron rosuvastatina<sup>(151)</sup>. En un metanálisis se ha evaluado el posible papel de las estatinas en la reducción del riesgo de TEV<sup>(152)</sup>. Se han incluido 32 ensayos que evaluaban estatinas contra no estatinas con 105.759 participantes y 7 ensayos con 40.594 participantes que evaluaron régimen intensivo contra régimen estándar. En los estudios que evaluaban estatinas contra controles, no se observó una disminución del riesgo de TEV (RR 0,89; IC 95 % 0,78-1,01). No parece haber evidencias de que las estatinas ni a las dosis habituales ni con dosis más altas tengan un efecto protector de TEV.

#### 1.1.5.2. Riesgo de hemorragia y calidad del tratamiento anticoagulante

Los determinantes principales del riesgo de sangrado relacionado con el tratamiento anticoagulante son la edad avanzada, la hemorragia previa, la intensidad del tratamiento anticoagulante, inestabilidad de los valores de INR, la presencia de comorbilidades (insuficiencia renal o hepatopatía), el uso concomitante de antiagregantes o AINE y la duración del tratamiento anticoagulante<sup>(119)</sup>. El riesgo de hemorragia asociado a anticoagulación es inferior en pacientes con INR diana de 2,5 (rango 2-3), pacientes más jóvenes (edad inferior a 70 años), que no reciben antiagregantes ni AINE, los que no presentan periodos con INR elevados, o que no han sangrado durante el periodo inicial de anticoagulación de 3-6 meses. Los pacientes bien instruidos sobre la anticoagulación, con buen cumplimiento y sin enfermedades recurrentes tienen menor

riesgo de sangrado. En un metanálisis sobre hemorragia asociada a tratamiento anticoagulante con AVK en pacientes con TEV, la tasa de hemorragia mayor fue de 2,06 % (equivalente de 9 % anual) durante los 3 primeros meses y después, la incidencia fue de 2,7 % pacientes-año<sup>(133)</sup>. La tasa de hemorragia intracraneal fue de 1,48 % pacientes-año durante los 3 primeros meses, pero descendía a 0,65 % pacientes-año después<sup>(133)</sup>. La probabilidad de hemorragia o recurrencia se relacionó con el tiempo en rango del INR en un estudio retrospectivo en 2.300 pacientes<sup>(153)</sup>. En este estudio, el riesgo de hemorragia fue más bajo en los pacientes con al menos el 45 % del tiempo en rango terapéutico. Aunque es un parámetro no validado, el tiempo en rango durante los 3 primeros meses puede ayudar a identificar pacientes con riesgo de sangrado, especialmente los que presentan INR superiores a 5,0 después del periodo de inicio de AVK<sup>(153)</sup>.

La seguridad de la anticoagulación debe contemplar también la tasa de mortalidad de las complicaciones trombóticas y de las hemorrágicas mayores. En los pacientes tratados con AVK, la tasa de mortalidad asociada a la hemorragia es alrededor del 9 %<sup>(133)</sup>, mientras que en los pacientes que suspenden el tratamiento anticoagulante, la tasa de mortalidad de un TEV recurrente es alrededor del 5 %<sup>(132)</sup>. En conclusión, el tratamiento a largo plazo del TEV no provocado continúa siendo una cuestión no resuelta debido a que no se dispone de un fármaco eficaz en la prevención de recurrencias sin que represente un riesgo hemorrágico relevante, por lo que no puede darse una orientación definitiva sobre la mejor opción a seguir. La aspirina a dosis bajas tiene un efecto débil en la prevención de recurrencia de TEV y podría considerarse como alternativa a la anticoagulación indefinida. Los anticoagulantes inhibidores orales directos no parecen aportar ventajas sustanciales sobre warfarina en lo relativo a mejorar la eficacia y la seguridad, al margen de otras consideraciones como la no necesidad de controles, menores interacciones medicamentosas o su precio superior. Es necesario evaluar los pacientes de manera individual atendiendo a algunos factores que pueden favorecer la decisión de mantener la anticoagulación a largo plazo, o no mantenerla, considerando

los valores y preferencias de los pacientes en relación con el impacto de la recurrencia o de la hemorragia.

## 2. ANTECEDENTES



### 2.1. La enfermedad tromboembólica venosa idiopática

Los pacientes que han sufrido un primer episodio de ETV en cualquiera de sus dos variantes (TVP o EP) tienen mayor riesgo de un nuevo episodio de TEV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, por lo que se tendría que valorar la necesidad de prolongarlo. Según la bibliografía, hasta un 40 % de los pacientes puede desarrollar una recurrencia en los siguientes 10 años tras suspender la anticoagulación. Este riesgo es mayor en los que tienen factores de riesgo permanentes respecto de los transitorios y en los que son idiopáticos<sup>(154,155,156)</sup>. Por otra parte, la decisión de prolongar la anticoagulación no solo depende del riesgo de recurrencias, sino también del riesgo hemorrágico. El riesgo anual de sangrados mayores es del 1-3 % y se incrementa en las personas mayores, un grupo de alto riesgo de ETV<sup>(157)</sup>. La óptima duración del tratamiento anticoagulante en prevención secundaria continúa siendo un tema de debate y, por ello, el riesgo-beneficio de este ha de ser evaluado individualmente, basándose en una serie de parámetros como son la presencia de factores de riesgo o la positividad del dímero D al final del tratamiento.

Se define como idiopática aquella ETV en la que no se ha podido identificar ningún factor desencadenante o relacionado con ella. Constituye un factor de riesgo independiente, con un aumento de 2-3 veces del riesgo de recurrencias. Son varios los estudios clásicos que han demostrado la necesidad de prolongar el tratamiento anticoagulante en este grupo de pacientes. Schulman *et al.* demostraron en el estudio DURAC que prolongar la anticoagulación de 6 semanas a 6 meses obtenía una reducción significativa de las recurrencias<sup>(158)</sup>. Kearon *et al.* (estudio LAFIT) compararon 3 meses con 2 años, obteniendo una reducción significativa de las recurrencias desde el 27,4 al 1,3 % ( $p<0,001$ ), a expensas de aumentar las hemorragias mayores del 0 al 3,8 % ( $p=0,09$ )<sup>(159)</sup>. Agnelli *et al.* (estudio WODIT) sugerían que la anticoagulación debería prolongarse más allá de 1 año<sup>(160)</sup> y el estudio DOVATK<sup>(161)</sup> demostró que 6 semanas de anticoagulación oral eran suficientes para una TVP distal, y

que 3 o 6 meses eran equivalentes para una TVP proximal o una EP para pacientes con bajo riesgo de recurrencias o factores de riesgo transitorios. Para las idiopáticas o aquellas con factores de riesgo permanentes, afirmaban que eran necesarios más estudios para asegurar un tratamiento beneficioso más allá de los 6 meses. Un metanálisis que comparaba estos estudios clásicos ha venido a contradecirlos de forma parcial, ya que si bien reconoce que un tratamiento de 3 meses consigue el mismo nivel de recurrencias que uno más prolongado tras la suspensión de la anticoagulación en el caso de las idiopáticas, este riesgo es mayor si se suspende de forma precoz el tratamiento<sup>(162)</sup>. También está en discusión si este tratamiento prolongado ha de hacerse con INR entre 1,5-2,0. Ridker *et al.* compararon la suspensión de la anticoagulación a los 6 meses con su prolongación con un INR más bajo (1,5-1,9) durante 4,3 años, obteniendo una reducción significativa de las recurrencias con las mismas complicaciones hemorrágicas mayores<sup>(163)</sup>. Este régimen de menor intensidad puede ser considerado para los pacientes con alto riesgo de sangrado; pero a pesar de ello, la 9.<sup>a</sup> guía de la ACCP recomienda con grado de evidencia 1B el tratamiento prolongado con INR entre 2-3<sup>(135)</sup>.

### **2.2. Estrategias para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia en la ETV idiopática**

A la hora de tomar la decisión sobre la prolongación del tratamiento anticoagulante en un paciente individual más allá de los 3 meses, se debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia, así como su riesgo hemorrágico. Recientemente se ha podido comprobar que la mortalidad por recurrencias y hemorragias en la fase aguda es similar, pero a largo plazo disminuye la mortalidad por recurrencias y se mantiene la ocasionada por hemorragias, de forma que la mortalidad asociada con una complicación hemorrágica parece ser muy superior a la mortalidad que se deriva de una recurrencia trombótica (Tabla 4)<sup>(164)</sup>.

Tabla 4. Incidencia absoluta de recurrencia tromboembólica, hemorragia mayor y tasa de mortalidad relacionada con el evento *case fatality rate* (CFR) durante tratamiento anticoagulante y tras su finalización

	3 meses (%)	6 meses (%)	Tras fin del tratamiento anticoagulante
Recurrencia ETV CFR recurrencia	3,4 11,3	3,3 13,7	7,6 % pacientes-año 3,6 %
Hemorragia mayor CFR hemorragia	1,6 11,3	2,4 11,0	— —

Determinadas variables clínicas como el sexo con la combinación de datos de laboratorio como el dímero D, ayudan a identificar una población con mayor tasa de recurrencia. Por el contrario, la persistencia de trombosis venosa profunda residual (TVR) no parece asociarse de forma inequívoca con el riesgo de recurrencia ya que diferentes estudios mostraron resultados discrepantes. Del mismo modo, la existencia de una trombofilia, salvo defectos combinados o de muy alto riesgo, tampoco ha mostrado una asociación contundente con el riesgo de recurrencia. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios interesantes dirigidos a identificar nuevos predictores del riesgo de recurrencia que podrían ayudar en la selección de aquellos pacientes que más se beneficiarían de la prolongación del tratamiento. Por ejemplo, el grupo de trabajo de patología trombótica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia en un estudio secuencial retrospectivo y prospectivo, empleando técnicas de *arrays* de expresión, pretende identificar nuevos marcadores genéticos predictores del riesgo de recurrencia. Actualmente, la decisión de detener la anticoagulación depende de diferentes predictores de riesgo, o la utilización de *scores* predictores de recurrencia.



### 2.2.1. *Factores de riesgo*

Estos factores son susceptibles de ser incorporados a guías de decisión clínicas para estratificar pacientes de acuerdo con el riesgo de recurrencia de TEV.

#### 2.2.1.1. Dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que tiene una utilidad en establecer pronóstico en la ETV, ya que valores persistentemente elevados durante el tratamiento anticoagulante se corresponden como predictor de recurrencias<sup>(165)</sup>. Un valor por encima del umbral al mes de suspender la anticoagulación se asocia a una tasa anual de recurrencia en ausencia de anticoagulación del doble respecto a los que presentan dímero D por debajo del umbral (9 vs. 4 %)<sup>(55)</sup>. En el ensayo PROLONG<sup>(166)</sup> se determinó un mes después de suspender la terapia anticoagulante en 608 pacientes con una TVP o EP idiopática. Tras un seguimiento de 1,4 años el número de recurrencias fue significativamente mayor en el grupo con un dímero D elevado y no anticoagulado respecto a los grupos dímero D elevado y nuevamente anticoagulado (15 frente al 2,9 %; RR 4,26; IC 95 % 1,23-14,6; p=0,02) y dímero D normal y no anticoagulado (15 frente al 6,2 %; RR 2,27; IC 95 % 1,15-4,46; p=0,02). Otro estudio determinó el dímero D tres semanas después de suspender el tratamiento anticoagulante en 610 pacientes con un primer episodio de ETV idiopática. La probabilidad acumulada de recurrencia tras un periodo de seguimiento de 2 años fue del 3,7 % (IC 95 % 0,9-6,5) en pacientes con un dímero D <250 ng/ml, frente al 11,5 % (IC 95 % 8,0-15,0) en pacientes con valor >250 ng/ml<sup>(167)</sup>. Por último, en el mayor metanálisis publicado que analizó 7 estudios que incluyeron 1.888 pacientes, se observó que la tasa de recurrencia tras suspender el tratamiento anticoagulante fue del 8,9 % (IC 95 % 5,8-11,9) en pacientes con un dímero D positivo vs. 3,5 % (IC 95 % 2,7-4,3) en los pacientes que lo negativizaron<sup>(168)</sup>. De manera global, el riesgo de recurrencia en el primer año tras un episodio de TEV no provocado es del 10 %. No obstante, el riesgo individual de un

paciente es heterogéneo. La determinación del dímero D hay que realizarla después de retirar el tratamiento anticoagulante para asegurar que la anticoagulación no influye en su valor. Se considera un periodo de lavado de 3-4 semanas. Aunque hay acuerdo en su posible utilidad, aún no se conoce exactamente cómo debe aplicarse en la práctica.

### 2.2.1.2. Trombosis venosa profunda residual

La presencia de TVR como predictor de recurrencia es un tema controvertido<sup>(169)</sup>. En los últimos años, diferentes grupos de trabajo han postulado la teoría de que su presencia tras un mínimo de 3 meses de tratamiento anticoagulante, tanto en la ETV idiopática como en la no idiopática, es un predictor de recurrencias por el estado protrombótico de esta. En el estudio DACUS<sup>(170)</sup> se evaluó la presencia de TVR como predictor de recurrencia en 258 pacientes que habían completado al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de TVP. Ciento ochenta pacientes presentaron TVR detectada mediante eco-doppler venoso. De estos, 88 pacientes continuaron con el tratamiento anticoagulante durante 9 meses más y a 92 se les detuvo. Setenta y ocho pacientes no presentaron TVR. En el grupo con TVR la TVP recurrió en el 23,3 % (42/180). De estos, un 27,3 % en el grupo que había detenido la anticoagulación y un 19,3 % en los que la habían continuado (RR 1,58; IC 95 % 0,85-2,93; p=0,145). La recurrencia en el grupo sin TVR fue del 1,3 %. El RR entre los pacientes con y sin TVR fue de 24,9 (IC 95 % 3,4-183,6; p=0,002). El mismo grupo de trabajo en otro estudio<sup>(171)</sup> prolongó el tratamiento anticoagulante 21 meses en pacientes con TVR. Las tasas de recurrencias fueron del 1,4 % en el grupo sin TVR y del 10,4 % en el grupo con TVR (RR 7,4; IC 95 % 4,9-9,9). Prandoni et al., en el estudio AESOPUS<sup>(172)</sup> observaron una menor tasa de recurrencia en pacientes con TVR tratados 21 meses frente a los pacientes con TVR que prolongaron el tratamiento 9 meses (RR 0,62; IC 95 % 0,39-0,97). En contraposición a estos estudios, el estudio REVERSE<sup>(173)</sup> no mostró diferencias de recurrencias entre grupos con y sin TVR y un metanálisis de 14 estudios que incluyó 3.203 pacientes con TVR y seguimiento medio de 1 a 3 años tras suspender

la anticoagulación, encontró un aumento del riesgo pero sin alcanzar significación estadística y solo en pacientes con TVP de territorio proximal<sup>(174)</sup>.

### 2.2.1.3. Dímero D y trombosis venosa profunda residual

Cosmi *et al.* analizaron los 2 predictores simultáneamente en dos estudios similares publicados con un año de diferencia y que se diferenciaban en que en uno la TVP era idiopática y en el otro era secundaria a un factor de riesgo. En el primero de ellos, solo el dímero D alterado al mes de suspender la anticoagulación era predictor de recurrencia (el 19 % de pacientes con dímero D alterado frente al 10 % en pacientes con dímero D normal). Las recurrencias eran similares tanto si tenían o no trombosis venosa residual (el 11 frente al 13 %) y estas se mantenían tanto si tenían dímero D alterado o normal<sup>(175)</sup>. El segundo de los estudios mostró unos resultados similares, con la salvedad de que se realizaron dos determinaciones de dímero D, una en el momento de la suspensión del tratamiento y otra al mes. Un 11,6 y un 31 % presentaban alteraciones del dímero D respectivamente en cada período, con un RR para recurrencia de 4,2 (IC 95 % 1,2-14,2; p=0,02) y de 3,8 (IC 95 % 1,2-12,1; p=0,02) respecto de los que presentaban un dímero D normal. Al igual que en el anterior estudio, la presencia de TVR no era significativa y no aumentaba el riesgo de recurrencia asociado con las alteraciones del dímero D<sup>(176)</sup>.

### 2.2.1.4. Síndrome postrombótico

El SPT se asoció a un riesgo 2,6 veces superior de recurrencia en un estudio de cohorte prospectivo<sup>(177)</sup>. No se sabe si presenta un valor predictivo independiente de la determinación del dímero D.

### 2.2.1.5. Presentación clínica de la trombosis venosa

Aunque los pacientes que debutan con una TVP tienen más probabilidad de recurrencia que los que se presentan con EP, el modo de la presentación inicial parece predecir el modo de recurrencia. Los pacientes con una EP inicial presentan una probabilidad de recurrencia 3-4 veces superior en forma de EP que de TVP<sup>(178,179)</sup>. El riesgo de EP fatal es 2-4 veces superior en pacientes con EP sintomática que en los de TVP aislada<sup>(178,179)</sup>. En consecuencia, la continuación de la anticoagulación puede ser más apropiada en pacientes seleccionados que inicialmente se presentan con EP, particularmente en los que presentan una reserva cardiorrespiratoria limitada en los que un segundo episodio pudiera representar una gran severidad. La localización distal de una TVP va asociada a una tasa menor de recurrencias que la TVP proximal o la EP (RR 0,49; IC 95 % 0,34-0,71)<sup>(164)</sup>.

### 2.2.1.6. Sexo masculino

Los varones presentan un riesgo de recurrencia 1,8 veces superior, aunque no se conoce el mecanismo responsable<sup>(180)</sup>.

### 2.2.1.7. Análisis de trombofilia

La evaluación de anomalías hereditarias no es útil de manera rutinaria en todos los pacientes con TEV no provocado<sup>(181)</sup>. En los pacientes con clara historia familiar o con recurrencias no provocadas puede ser útil, aunque no existe una guía validada que apoye recomendaciones claras. El riesgo de recurrencia parece mayor en pacientes con déficit de proteína C, S o antitrombina III, defectos combinados, portadores homocigotos de las mutaciones genéticas o con síndrome antifosfolípido.

### 2.2.2. *Scores de predicción*

Varios autores han intentado definir modelos para valorar el riesgo de recurrencia de la ETV no provocada tras suspender la anticoagulación, aunque necesitan una validación externa para conocer su utilidad real en la práctica clínica. Son las escalas DASH, Viena y MEN continue and HER DOO 2<sup>(182,183,184)</sup>.

#### 2.2.2.1. *Escala DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy)*

Esta guía fue propuesta por Tosseto *et al.* en 2008<sup>(182)</sup>. Incluyeron 2.554 pacientes de 7 metanálisis de los cuales se excluyeron 727 pacientes diagnosticados de ETV no idiopática y a aquellos pacientes a los que no se realizó un dímero D al final del tratamiento anticoagulante que fueron 9. Se incluyeron por tanto un total de 1.818 individuos con ETV idiopática tratados durante al menos 3 meses con AVK a los que se realizó un seguimiento de 22,4 meses. El 13,14 % de los pacientes (239 pacientes) recurrieron. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, IMC, uso de terapia hormonal (en mujeres), la presencia de trombofilia, un dímero D elevado al suspender la anticoagulación y la duración del tratamiento anticoagulante (que fue de 6,7 meses de media en los 2 grupos, en los que recurrieron y en los que no). El análisis multivariado para determinar qué variables se asociaban con mayor riesgo de recurrencia tras suspender el tratamiento anticoagulante mostró que los principales predictores eran una edad <50 años, el sexo masculino y un dímero D elevado al suspender el tratamiento anticoagulante. La presencia de ETV asociada a terapia hormonal en mujeres se consideró factor protector. La puntuación pronóstica DASH (Tabla 5) mostró una buena capacidad predictiva con una área ROC de 0,71. Los autores concluyen que una puntuación DASH  $\leq 1$ , que en el estudio supuso un riesgo anual de recurrencia del 3,1 % (IC 95 % 2,3-3,9), predice de forma fiable un bajo riesgo de recurrencia en pacientes con un primer episodio de TEV no provocado y en lo que podría estar justificado suspender la anticoagulación tras un periodo de tratamiento de 3-6 meses, mientras que

en individuos con un *score* DASH  $\geq 2$  (RR 9,3 %; IC 95 % 8,1-10,8) se debería plantear mantener la anticoagulación a más largo plazo.

Tabla 5. Escala DASH

Variable	Puntuación
Dímero D elevado al suspender la terapia anticoagulante	2
<50 años	1
Sexo masculino	1
ETV asociada a tratamiento hormonal	-2

#### 2.2.2.2. Modelo predictivo de Viena

Eichinger *et al.*<sup>(183)</sup> han desarrollado un nomograma (disponible en <http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/ViennaPredictionModel.html>) para predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con un primer episodio de ETV idiopática en base a los resultados de un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 929 pacientes con un primer episodio de TEV no provocado a los que se les hizo un periodo de seguimiento de 43,3 meses después de suspender la anticoagulación. Un total de 176 pacientes (18,9 %) tuvieron un evento recurrente, de los cuales 160 fueron idiopáticos (90,90 %). Las variables clínicas y de laboratorio analizadas fueron la edad, sexo, localización de la trombosis, IMC, factor V de Leiden, mutación PT G20210A del gen de la protrombina y valor de dímero D al final del tratamiento anticoagulante. Las variables asociadas a mayor riesgo de recurrencia fueron el sexo masculino (razón de riesgo en comparación con el sexo femenino 1,90; IC 95 % 1,31-2,75), la presencia de TVP proximal (razón de riesgo frente a la TVP distal 2,08; IC 95 % 1,16-3,74), la EP (razón de riesgo frente a la trombosis distal 2,60; IC 95 % 1,49-4,53) y un dímero D elevado (índice de riesgo por duplicando 1,27; IC 95 % 1,08-1,51) (Tabla 6). Con estas variables se desarrolló un nomograma que mediante

un sistema de puntuación estima la probabilidad acumulada de recurrencia en un paciente individual (Figura 3).

Tabla 6. Puntuación de las variables en el modelo de Viena

Variable	Puntuación
Sexo	
Masculino	60
Femenino	0
Localización de la trombosis	
EP	90
TVP proximal	70
TVP distal	0
Nivel de dímero D	0-100 (µg/l)

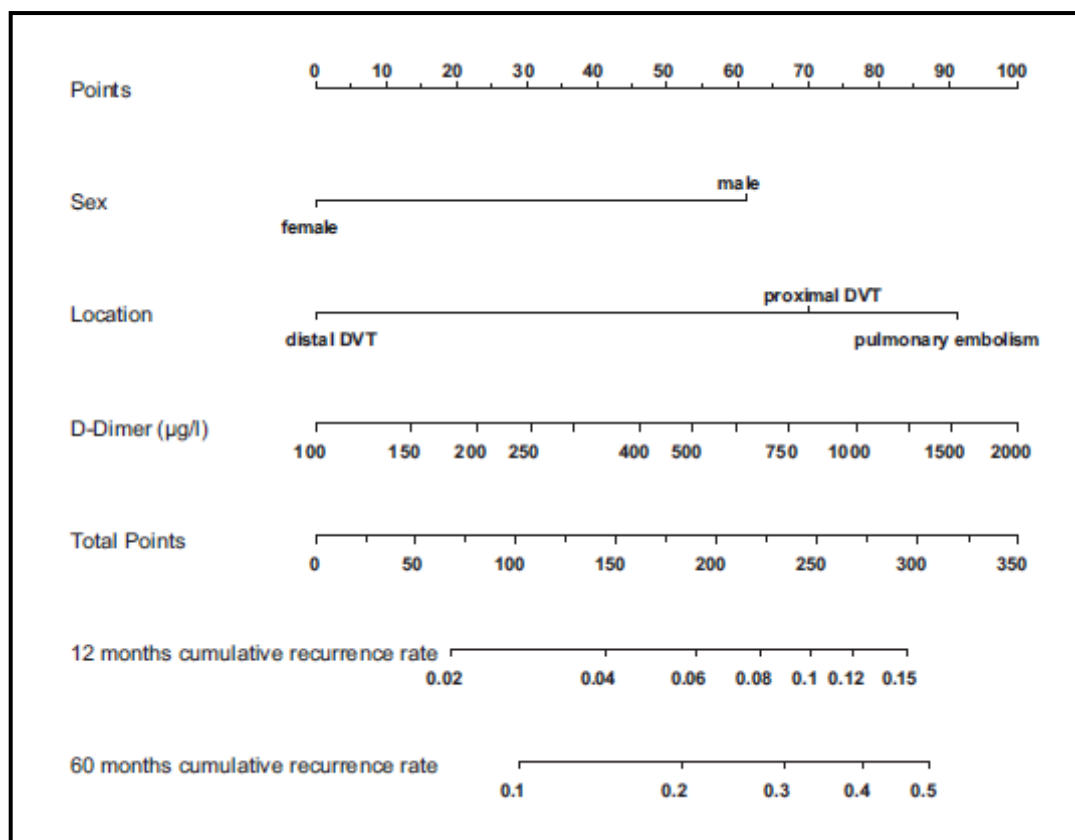


Figura 3. Nomograma predictivo de Viena

### 2.2.2.3. Escala MEN continue and HER DOO 2 (*Hyperpigmentation, Edema or Redness, D-Dimer, Obesity, Older age*)

Este modelo canadiense fue desarrollado por Rodger *et al.*<sup>(184)</sup> a partir de los datos del estudio REVERSE realizado en la universidad de Ottawa que incluyó a 646 pacientes con un primer episodio de TEV idiopático tratado con anticoagulación durante un periodo mínimo de 5-7 meses, y a los que se les realizó un seguimiento de 18 meses. Se analizaron hasta 69 potenciales predictores de recidiva y las variables asociadas a mayor riesgo de recurrencia fueron la edad  $\geq 65$  años, mantener el dímero D elevado ( $>250 \mu\text{g/l}$ ) durante el tratamiento anticoagulante, signos clínicos de SPT y la obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Según este *score* (Tabla 7) en los varones con  $\geq 1$  factor (riesgo anual de recurrencia del 9,9 %; IC 95 % 8,3-11,8 %) o mujeres con  $\geq 2$  factores (riesgo anual de recurrencia del 8,3 %; IC 95 % 5,7-11,3 %) se debería considerar la anticoagulación indefinida, y en varones sin factores de riesgo o mujeres con ningún o 1 factor de riesgo (riesgo anual de recurrencia del 1,3; IC 95 % 0,5-2,8 %), se podría plantear suspenderla. Esta escala está siendo testada en el estudio REVERSE II, cuyos resultados aún no han sido publicados.

Tabla 7. Escala MEN continue and HER DOO 2

Variable	Puntuación
Hiperpigmentación de extremidades inferiores	1
Edema en extremidades inferiores	1
Rubefacción de extremidades inferiores	1
Dímero D $>250 \mu\text{g/l}$ durante el tratamiento anticoagulante	1
Obesidad	1
Edad $\geq 65$ años	1



La Tabla 8 muestra un resumen comparativo de los tres modelos<sup>(185)</sup>.

Tabla 8. Comparación de los tres modelos de predicción de recurrencia en el TEV idiopático

	Score DASH	Modelo predictivo de Viena	Men continue and HER DOO 2
Autor	Tosseto <i>et al.</i>	Eichinger <i>et al.</i>	Rodger <i>et al.</i>
Número de pacientes	1818	929	646
Tipo de estudio	Metanálisis	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Variables predictivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dímero D elevado al suspender la anticoagulación</li> <li>- Edad &lt;50 años</li> <li>- Sexo masculino</li> <li>- Terapia hormonal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dímero D elevado al suspender la anticoagulación</li> <li>- Sexo</li> <li>- Localización de la trombosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dímero D elevado durante el tratamiento anticoagulante</li> <li>- Edad ≥65 años</li> <li>- IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Signos de SPT</li> </ul>
Bajo riesgo de recurrencia	<p>≤1 punto</p> <p>3,1 % (IC 95 % 2,3-3,9)</p>	<p>≤180 puntos</p> <p>4,4 % (IC 95 % 2,7-6,2)</p>	<p>≤1 punto</p> <p>1,6 % (IC 95 % 0,3-4,6)</p>

### 2.3. Los modelos clínicos predictivos

El objetivo principal de estos modelos es cuantificar la probabilidad de que ocurra el criterio de valoración (o episodio adverso), dadas las condiciones o factores incluidos en el modelo, e idealmente reproducir estos resultados en poblaciones diferentes de la usada para su creación. Para estos tipos de modelos, el investigador debe establecer un equilibrio entre el grado de complejidad (y exactitud) y su simplicidad; en otras palabras, balancear la exactitud con que el modelo se ajusta matemáticamente a los datos usados para su derivación frente a su capacidad de generalizar las predicciones a poblaciones externas. Modelos complejos, por ejemplo aquellos con interacciones múltiples, número excesivo de predictores o predictores continuos que muestran un

patrón de riesgo no lineal, tienden a reproducirse pobremente en poblaciones diferentes de la usada en su creación. Se han propuesto varias recomendaciones para la elaboración de este tipo de modelos: a) incorporar la mayor cantidad posible de datos exactos, con distribución amplia en los valores de los predictores; b) imputar datos si es necesario, ya que mantener un adecuado tamaño de la muestra es de vital importancia; c) especificar de antemano la complejidad o el grado de no linealidad que deberá permitirse para cada predictor; d) limitar el número de interacciones e incluir solamente las especificadas anteriormente y basadas en cierta plausibilidad biológica; e) seguir la regla de 10-15 eventos por variable dependiente para criterios de valoración binarios, con el fin de evitar la sobresaturación del modelo, y si esto no es posible, utilizar técnicas para la simplificación de los datos; f) utilizar el conocimiento previo como guía en la selección de las variables siempre que sea posible; g) verificar el grado de colinealidad entre los predictores importantes y utilizar la experiencia y la información que se tenga del tema para decidir qué predictores colineales deben ser incluidos en el modelo final; h) validar el modelo final con relación a parámetros de calibración y discriminación, preferiblemente utilizando técnicas de remuestreo (*bootstrapping*), e i) utilizar métodos para la simplificación o reducción de datos si la validación interna muestra predicciones excesivamente optimistas<sup>(186,187,188,189,190,191,192)</sup>.

### 2.3.1. Los nomogramas

Un nomograma es una representación gráfica de un modelo estadístico que contiene escalas para calcular el peso pronóstico de un valor por cada variable individual. Los nomogramas son instrumentos que se pueden usar para predecir resultados usando parámetros clínicos específicos. Ellos usan algoritmos que incorporan diversas variables para calcular la probabilidad pronosticada que un paciente tiene de presentar un resultado clínico particular<sup>(193)</sup>.



### 3. JUSTIFICACIÓN



La recidiva tromboembólica tras un primer episodio de ETV está asociada con una morbilidad y mortalidad muy significativas, a corto y largo plazo. La terapia anticoagulante reduce este riesgo de forma significativa (80-90 %)<sup>(194,195)</sup>, pero a expensas de un incremento del riesgo de hemorragia (2-3 % anual)<sup>(196)</sup>.

Los pacientes con ETV secundaria a factores de riesgo temporales pueden ser tratados durante tres meses. Aquellos con factores de riesgo permanentes deberían ser tratados el tiempo durante el cual se mantenga presente el factor de riesgo. Sin embargo, en pacientes con ETV idiopática que representan hasta la mitad de los pacientes con ETV y constituye un subgrupo de alto riesgo de recurrencia, la duración de la profilaxis secundaria con terapia anticoagulante es desconocida. Por otra parte, no se conocen bien los factores asociados con mayor o menor riesgo de recidiva dentro de este subgrupo de pacientes. Por tanto, se trata del subgrupo etiológico frecuente, uno de los que tiene mayor riesgo de recidivas, y, sin embargo, en el que no se han esclarecido estas áreas de conocimiento fundamentales para el manejo clínico.

Supondría un gran impacto en el manejo de la ETV identificar factores predictores de recidiva en los pacientes con ETV idiopática para conocer la duración óptima del tratamiento anticoagulante. Los pacientes se podrían estratificar en categorías de bajo y alto riesgo de recidiva, según diferentes factores, permanentes algunos, y otros transitorios. Estos factores se han evaluado en distintos estudios, especialmente observacionales, y aunque algunos parecen asociarse de forma consistente con un mayor riesgo de recidiva, otros han mostrado resultados más controvertidos y, a veces, contradictorios. Sin embargo, estos factores no siempre son aplicables al subgrupo de pacientes con ETV idiopática, donde los estudios son escasos, y, actualmente, siguen siendo desconocidos.



## 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVO





Hipótesis: Con un conjunto de variables que han demostrado asociación con la recurrencia de ETV en estudios previamente publicados, se podría desarrollar una guía que ayude a predecir el riesgo de recidiva en pacientes con un primer episodio de ETV idiopática.

Objetivo: Identificar variables predictoras de recidiva tromboembólica en pacientes con un primer episodio de ETV idiopática que han recibido terapia anticoagulante durante al menos 3 meses, y desarrollar un modelo de predicción de recurrencia útil en la práctica clínica que permita identificar pacientes con bajo riesgo en los que podría plantearse la suspensión del tratamiento anticoagulante.



## 5. PACIENTES Y MÉTODOS



### 5.1. Pacientes

#### 5.1.1. *Población del estudio*

El presente estudio se ha realizado en el Hospital Universitario de Torrejón y en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, hospitales de segundo nivel de la Comunidad de Madrid, donde la asistencia habitual a los pacientes con ETV es llevada a cabo por facultativos especialistas en Medicina Interna.

El periodo de estudio abarcó desde marzo de 2004 hasta agosto de 2013.

#### 5.1.2. *Definiciones clínicas*

**Recidiva/recurrencia tromboembólica:** se define como la aparición de un segundo evento tromboembólico venoso idiopático confirmado por métodos objetivos de diagnóstico en pacientes con diagnóstico previo de ETV idiopática, que han suspendido la terapia anticoagulante tras un periodo mínimo de 3 meses de tratamiento.

**Bajo riesgo de recidiva tromboembólica:** se define como un riesgo anual de presentar una recurrencia TEV tras la suspensión de la anticoagulación <5 %.

**Hospitalización previa:** hospitalización por patología médica en los últimos 3 meses previos al diagnóstico de la ETV, definido como estancia de más de 24 horas en un centro de pacientes agudos, una residencia de larga estancia, una institución de enfermos crónicos o un centro de rehabilitación.

**Cirugía previa:** definido como aquellos pacientes que fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica en los 3 meses previos al diagnóstico de la ETV.

**Inmovilización:** se define como aquellos pacientes no quirúrgicos inmovilizados durante un periodo  $\geq 4$  días en los 2 meses previos al diagnóstico de la ETV.

**Viaje previo:** se define como aquel viaje de al menos 6 horas en las 3 semanas previas al evento tromboembólico.

**Trombofilia:** se define como la presencia de los siguientes estados trombofílicos: déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III, factor V de Leiden en homocigosis, mutación PT G20210A del gen de la protrombina en homocigosis o síndrome antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico positivo).

**Tratamiento estrogénico:** estar bajo tratamiento con estrógenos exógenos en el momento del diagnóstico de la ETV

**Enfermedad concomitante:** enfermedad de base conocida y suficientemente documentada en la historia, independientemente del grado de control o del tratamiento realizado.

**Obesidad:** se define como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

**Hiperhomocisteinemia:** se define por niveles plasmáticos  $\geq 15$   $\mu$ mol/l.

**Niveles elevados del factor VIII:** se define por una actividad  $\geq 150$  %.

**TVR:** persistencia de residuo trombótico definido por criterio radiológico en la ecografía-doppler tras finalizar el tratamiento anticoagulante.

### 5.1.3. *Criterios de inclusión*

Se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 18 años con un primer episodio agudo de ETV idiopático, es decir, en el que no se identificó ningún factor desencadenante o relacionado con él, que completaron al menos tres meses de terapia anticoagulante (pauta clásica de HBPM seguido de dicumarínicos). Los métodos objetivos de diagnóstico incluyeron la ecografía-doppler, la resonancia magnética y la tomografía computarizada en los casos de TVP, y la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar y la tomografía computarizada helicoidal en aquellos con EP.

### 5.1.4. *Criterios de exclusión*

- Un diagnóstico dudoso de ETV tras la realización de los métodos objetivos de diagnóstico.

- Pacientes con ETV secundaria definida por las siguientes condiciones:
  - Cáncer activo.
  - Hospitalización previa.
  - Cirugía previa.
  - Inmovilización.
  - Viaje previo.
  - Tratamiento estrogénico.
  - Embarazo o parto en los 2 meses previos.
  - Trombofilia.
- Pacientes con ETV previa.
- Pacientes en tratamiento anticoagulante por cualquier motivo previo al diagnóstico de la ETV.
- Pacientes que durante el seguimiento se consideraron candidatos a mantener el tratamiento anticoagulante indefinido por criterio médico.
- Pacientes en los que la recidiva tromboembólica se produjo bajo tratamiento anticoagulante.
- Pacientes que, por decisión clínica o del paciente, recibieron un periodo de anticoagulación inferior a tres meses.
- Pacientes diagnosticados de neoplasia durante el seguimiento.
- Pacientes que rechazaron la participación en el estudio.

## 5.2. Métodos

### 5.2.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico, de cohorte prospectiva.



### 5.2.2. *Variables*

#### 5.2.2.1. Variable resultado principal

**La variable resultado principal fue la recidiva tromboembólica que aconteció durante el seguimiento, y tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.**

#### 5.2.2.2. Variables explicativas

Para el desarrollo del nuevo modelo clínico predictivo se recogieron las siguientes variables posibles predictoras de recidiva medidas en la ETV índice, basado en los estudios previos publicados.

- Datos demográficos:
  - Edad
  - Sexo
- Datos antropométricos:
  - Peso
  - Talla
  - IMC
- Características basales del paciente al diagnóstico:
  - Enfermedades concomitantes conocidas: HTA, diabetes mellitus, dislipemia, IC, EPOC y otras enfermedades.
  - Obesidad.
  - Presencia de varices.
  - Antecedente familiar (AF) de ETV.
- Características de la ETV:
  - EP (con o sin TVP concomitante).
  - TVP proximal (proximal al hueso poplíteo).

- TVP distal (distal al hueso poplíteo).
- Características analíticas de la ETV al diagnóstico:
  - Valor del dímero D (positivo/negativo).
- Tiempo de tratamiento anticoagulante recibido (en meses).
- Pruebas de trombofilia durante el seguimiento:
  - Factor V de Leiden.
  - Mutación PT G20210A del gen de la protrombina.
  - Niveles de homocisteína.
  - Actividad del factor VIII.
- Características analíticas de la ETV durante el seguimiento:
  - Valor del dímero D (positivo/negativo) al suspender el tratamiento anticoagulante.
- Eventos clínicos en el seguimiento:
  - TVR

### 5.2.2.3. Variables de resultados

- Recidiva (sí/no).
- Características de la recidiva: tipo de recidiva:
  - EP
  - TVP proximal
  - TVP distal
- Características en el seguimiento:
  - Muerte.
  - Causa de la defunción y si estaba o no en tratamiento anticoagulante. La causa de muerte se estableció según la impresión clínica del médico responsable del paciente o por pruebas diagnósticas.

### 5.2.3. *Diseño del estudio*

Se recogieron los datos clínicos de todos los pacientes hospitalizados por un episodio de ETV agudo. Se excluyeron los pacientes con ETV secundaria siguiendo los criterios antes definidos, y los pacientes con un diagnóstico previo de TEV.

Se revisaron los criterios de exclusión en la cohorte de ETV idiopática. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento anticoagulante durante un periodo mínimo de 3 meses. Los pacientes fueron seguidos tras la suspensión del tratamiento anticoagulante al menos 12 meses. Durante el seguimiento, se prestó especial atención a cualquier dato que sugiriese recidiva del TEV. Se analizaron las variables potencialmente predictoras de recurrencia tromboembólica en los pacientes con y sin recidiva.

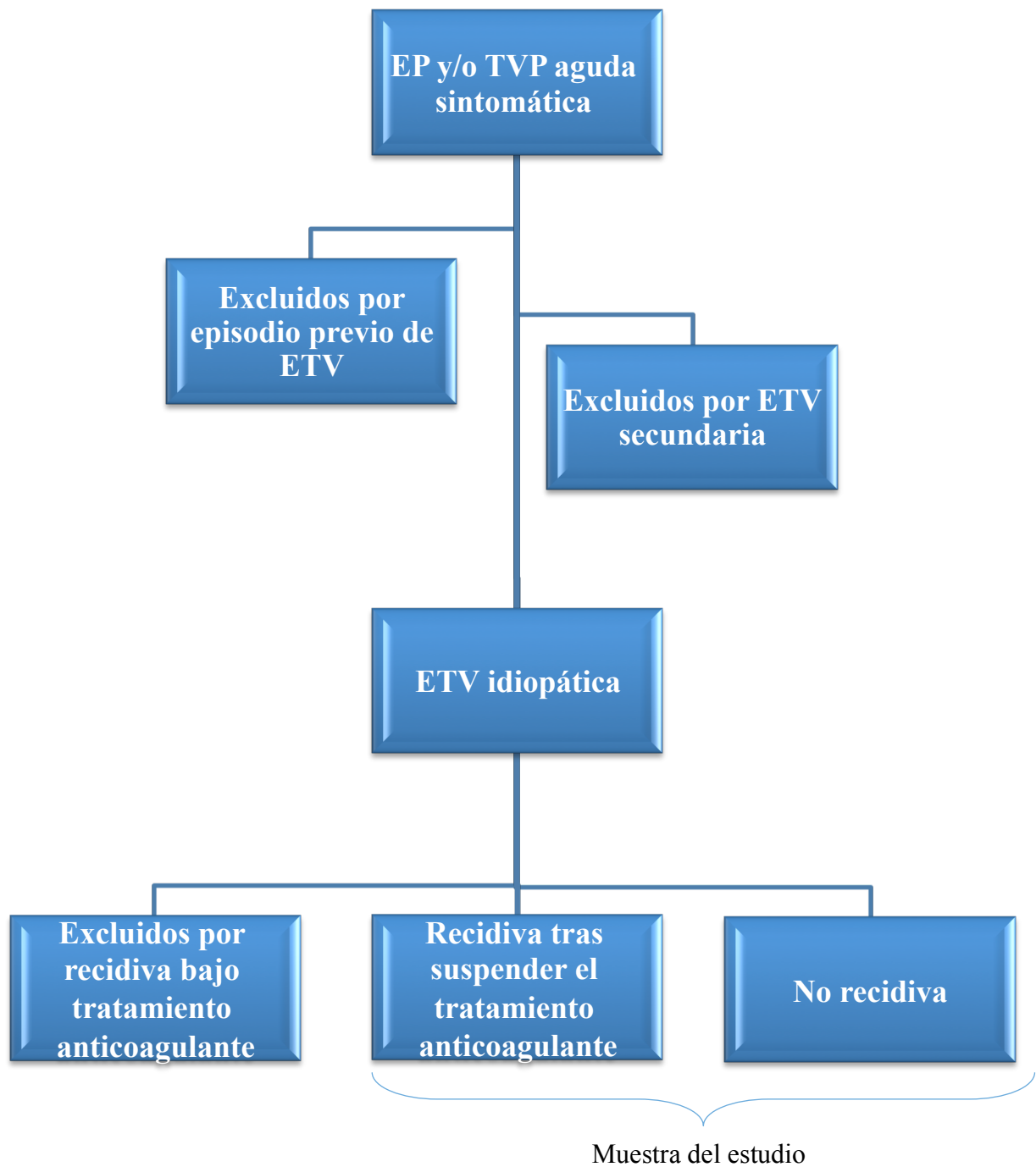


Figura 4. Diagrama de flujo del estudio

### 5.2.4. Recogida de datos

Los campos de la base de datos (Anexo IV) fueron recogidos por un médico especialista de Medicina Interna (el doctorando) y médicos residentes de dicha especialidad. Se utilizaron datos clínicos y analíticos de la historia clínica de cada paciente.

El tratamiento de los datos personales fue procesado conforme a lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal (texto consolidado a fecha 5 de marzo de 2011).

### 5.2.5. Seguimiento

Durante el seguimiento se prestó especial atención a cualquier dato que sugiriese recidiva tromboembólica. Cada episodio de sospecha clínica de recidiva tromboembólica fue documentado con métodos objetivos de diagnóstico, ecografía-doppler, resonancia magnética y tomografía computarizada en los casos de TVP, y gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar y tomografía computarizada helicoidal en aquellos con EP.

### 5.2.6. Análisis estadístico: Desarrollo del modelo clínico

Para el cálculo del tamaño muestral se asumió un riesgo anual de presentar recurrencia del TEV del 10 % en pacientes con ETV idiopática tras la suspensión del tratamiento anticoagulante de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de Prandoni *et al.*<sup>(20)</sup>. Asumiendo una potencia estadística del 80 %, para una hipótesis alternativa del 15 % serían necesarios 316 pacientes; asumiendo un 20 % de pérdidas, el tamaño muestral necesario sería de 395 pacientes. Con este tamaño muestral y asumiendo una tasa de recidiva máxima del 15 %, el número de eventos sería de 60, por lo que el modelo

predictivo podría ser formado por 10 variables según la recomendación de Vittinghoff<sup>(197)</sup>.

Los datos cualitativos fueron codificados como variables dicotómicas (presencia, positivo o patológico=1; ausencia, negativo o normal=0). Los datos cuantitativos fueron tratados como variables continuas y, en los casos necesarios, se establecieron puntos de corte para categorizarlas. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (número de pacientes) y frecuencia relativa (porcentaje de pacientes). Las variables continuas se muestran mediante media y desviación típica o mediante mediana, recorrido intercuartílico (RI), percentil 25 y percentil 75 si la distribución de la variable resultara asimétrica. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables descritas en la muestra general, y de igual manera en los pacientes con y sin recidiva. En segundo lugar, se realizó un análisis univariante de las variables considerando como variable dependiente la presencia de recidiva. Las variables categóricas se evaluaron mediante el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para las variables continuas la asunción de normalidad no pudo asumirse en ninguna de ellas dado que todas las pruebas estadísticas mediante Kolmogorov-Smirnov fueron significativas, por lo que el contraste elegido fue el de Mann Whitney. Con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado ( $p < 0,05$ ), se realizó un análisis de regresión logística múltiple con el objetivo de encontrar las variables independientes asociadas con el evento. Se testó la calibración del resultado mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y mediante un gráfico entre las probabilidades observadas y predichas por el modelo, y la discriminación mediante el área bajo la curva ROC. Posteriormente, se validó internamente el resultado obtenido mediante un análisis *bootstrap* con 1.000 réplicas. El índice de riesgo para un paciente individual se determina asignando puntos para cada variable según los coeficientes del modelo de regresión logística. Este índice se muestra gráficamente mediante un nomograma.

Todos los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico Stata 13.1, previa importación de la base de datos del programa SPSS 15.0.

### *5.2.7. Código deontológico*

El presente trabajo se ha atendido a la Declaración de Helsinki, documento aprobado en la 18.º Asamblea Médica Mundial celebrada en Helsinki en 1964 y revisado por última vez en Seúl en 2008, que establece una serie de recomendaciones y “obligaciones” para los médicos que realizan investigación en seres humanos.

### *5.2.8. Búsqueda bibliográfica*

Para la revisión bibliográfica se ha utilizado la estrategia de búsqueda (“deep vein thrombosis”, “pulmonary embolism”, “risk factors for venous thromboembolism”, “unprovoked venous thromboembolism”, “recurrent venous thromboembolism”) en la base de datos PubMed. La búsqueda se centró entre los años 2000 y 2013. Posteriormente se revisaron otros artículos relevantes publicados en años anteriores y referenciados en los artículos consultados. Las citas bibliográficas se han manejado mediante el gestor de referencias bibliográficas EndNote X6.

## 6. RESULTADOS





### **6.1. Análisis descriptivo de la muestra general**

Se recogieron los datos clínicos de 1.588 pacientes diagnosticados de ETV durante el periodo de estudio. Fueron excluidos 1.135 pacientes en los que la ETV fue secundaria y 38 por episodio previo de ETV. En los 415 pacientes con ETV idiopática 3 pacientes rechazaron participar en el estudio y 7 (1,69 %) se perdieron en el seguimiento. En la muestra de 405 pacientes con ETV idiopática se excluyeron 7 pacientes por recidiva del ETV bajo tratamiento anticoagulante. En total se incluyeron en el estudio 398 pacientes diagnosticados de un primer episodio de ETV idiopática que completaron el tratamiento anticoagulante. Se produjeron 65 recidivas en la muestra.

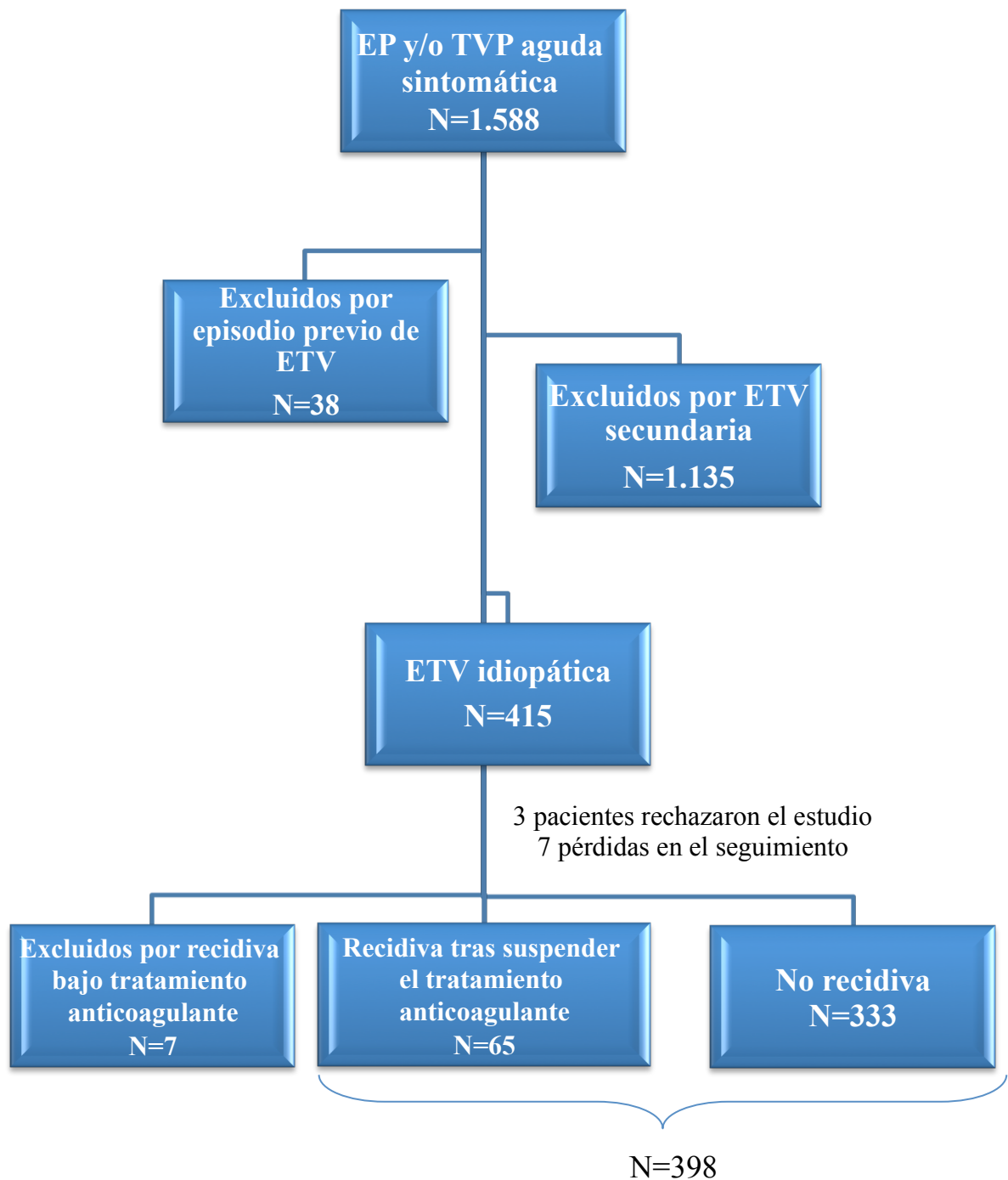


Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes

Los pacientes con ETV idiopática tuvieron una mediana de edad de 61,0 (RI 47,0-75,0). En la distribución por sexo el 54,5 % eran varones (217 pacientes) y el 45,5 % mujeres (181 pacientes). El IMC medio fue de 27,9 kg/m<sup>2</sup> (DT 6,2) y el 27,8 % (111 pacientes) eran obesos. Un 67,8 % de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante. La más frecuente fue la HTA que se observó en un 43,7 %, seguida de la hipercolesterolemia en un 38,1 %, la diabetes 18,1 %, la EPOC 12,6 % y la IC 4,5 %. En el 67,8 % (270 pacientes) la ETV se presentó como EP (con o sin TVP concomitante), en un 20,8 % (83 pacientes) como una TVP de localización proximal y en un 11,3 % (45 pacientes) como TVP distal. Los D-dímeros al diagnóstico estaban elevados en el 92,7 % de los pacientes en los que se determinó (369 pacientes). El AF de ETV estaba presente en el 13,0 % (52 pacientes). El 24,6 % (98 pacientes) presentaban varices. La presencia del factor V Leiden en el 26,6 % (106 pacientes), seguido de la hiperhomocisteinemia en el 15,5 % (62 pacientes), la elevación del factor VIII en el 15,0 % (60 pacientes) y la mutación PT 20210A del gen de la protrombina en el 10,8 % (43 pacientes), fueron los factores trombofílicos más frecuentes. La TVR se detectó en el 27,9 % (31 pacientes) de los pacientes en los que se determinó (111 pacientes). La duración del tratamiento fue de 7,0 meses de mediana (RI 6-10). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 21,3 meses. Los D-dímeros tras la suspensión del tratamiento estaban elevados en el 11,8 % (45 pacientes) en los pacientes en los que se determinó (324 pacientes). La variable principal (**recidiva**) ocurrió en 65 pacientes, esto supone una incidencia de 16,3 % en la muestra (IC 95 % 12,8-20,3). Falleció un paciente a consecuencia de una recidiva tromboembólica en forma de EP.

Tabla 9. Datos basales

Características	N.º de pacientes (%)
Sexo = varón	217 (54,5)
Obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> )	111 (27,8)
Enfermedad concomitante	270 (67,8)
HTA	174 (43,7)
Hipercolesterolemia	152 (38,1)
Diabetes	72 (18,1)
EPOC	50 (12,6)
IC	18 (4,5)
Localización de la trombosis	
EP	270 (67,8)
TVP proximal	83 (20,8)
TVP distal	45 (11,3)
AF de ETV	52 (13,0)
Varices	98 (24,6)

Tabla 10. Datos de seguimiento

Características	N.º de pacientes (%)
Trombofilia	
Factor V de Leiden	106 (26,6)
Hiperhomocisteinemia	62 (15,5)
Factor VIII	60 (15,0)
Mutación PT 20210A del gen de la protrombina	43 (10,8)
TVR	31 (27,9)
Duración mediana tratamiento-meses	7,0
Dímero D final*	45 (11,3)
Recidiva	65 (16,3)
Mortalidad	1 (0,2)
Duración mediana de seguimiento-meses	21,3

\* Dímero D final: dímero D positivo al suspender el tratamiento anticoagulante

### **6.2. Análisis descriptivo de los pacientes sin recidiva**

Los pacientes sin recidiva (333 pacientes) tuvieron una mediana de edad de 59,0 años (RI 46,0-75,0). En la distribución por sexo el 51,7 % eran varones (172 pacientes) y el 48,3 % mujeres (161 pacientes). El IMC medio fue de 27,18 kg/m<sup>2</sup> (DT 5,33) y el 22,8 % (76 pacientes) eran obesos. Un 66,3 % de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante. La más frecuente fue la HTA que se observó en un 40,5 %, seguida de la hipercolesterolemia en un 39,3 % y la diabetes en un 14,7 %. En el 66,9 % (223 pacientes) la ETV se presentó como EP (con o sin TVP concomitante), en un 21,9 % (73 pacientes) como una TVP de localización proximal y en un 11,1 % (37 pacientes) como TVP distal. Los D-dímeros al diagnóstico estaban elevados en el 86,5 % de los pacientes en los que se determinó (307 pacientes). El AF de ETV estaba presente en el 8,4 % (28 pacientes). El 19,5 % (65 pacientes) presentaba varices. Los factores trombofílicos más frecuentes fueron el factor V Leiden en el 18,3 % (61 pacientes), seguido de la hiperhomocisteinemia en el 11,1 % (37 pacientes), la elevación del factor VIII en el 9,3 % (31 pacientes) y la mutación PT 20210A del gen de la protrombina en el 6,0 % (20 pacientes). La TVR se detectó en el 20,2 % (18 pacientes) de los pacientes en los que se determinó (89 pacientes). La duración del tratamiento anticoagulante fue de 7,0 meses de mediana (RI 6-11). Los D-dímeros tras la suspensión del tratamiento estaban elevados en el 5,4 % (15 pacientes) en los pacientes en los que se determinó (273 pacientes).

Tabla 11. Datos basales

Características	N.º de pacientes (%)
Sexo = varón	172 (51,7)
Obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> )	76 (22,8)
Enfermedad concomitante	221 (66,3)
HTA	135 (40,5)
Hipercolesterolemia	131 (39,3)
Diabetes	49 (14,7)
Localización de la trombosis	
EP	223 (66,9)
TVP proximal	73 (21,9)
TVP distal	37 (11,1)
AF de ETV	28 (8,4)
Varices	65 (19,5)



Tabla 12. Datos de seguimiento

Características	N.º de pacientes (%)
Trombofilia	
Factor V de Leiden	61 (18,3)
Hiperhomocisteinemia	37 (11,1)
Factor VIII	31 (9,3)
Mutación PT 20210A del gen de la protrombina	20 (6,0)
TVR	18 (20,2)
Duración mediana tratamiento-meses	7,0
Dímero D final	15 (5,4)

### **6.3. Análisis descriptivo de los pacientes con recidiva**

La recidiva tromboembólica tuvo una tasa de incidencia del 16,3 % (65 pacientes). La mediana de edad de los pacientes fue de 69,0 (RI 55,0-76,0). En la distribución por sexo el 69,2 % eran varones (45 pacientes) y el 30,7 % mujeres (20 pacientes). El IMC medio fue de 32,0 kg/m<sup>2</sup> (DT 8,4) y el 53,8 % (35 pacientes) eran obesos. Un 86,1 % de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante. Las más frecuente fue la HTA con un 60,0 %, seguida de la diabetes en un 35,3 % e hipercolesterolemia en un 32,3 %. La ETV índice se presentó como EP (con o sin TVP concomitante) en el 72,3 % (47 pacientes), en un 15,3 % (10 pacientes) como una TVP de localización proximal y en un 12,3 % (8 pacientes) como TVP distal. Los D-dímeros estaban elevados al diagnóstico en el 95,4 % de los pacientes en los que se determinó (62 pacientes). El AF de ETV estaba presente en el 36,9 % (24 pacientes). El 50,7 % (33 pacientes) presentaban varices. Los factores trombofílicos más frecuentes fueron el factor V Leiden en el 69,2 % (45 pacientes), seguido de la elevación del factor VIII en el 44,6 % (29 pacientes), la hiperhomocisteinemia en el 38,4 % (25 pacientes) y la mutación PT 20210A del gen de la protrombina en el 35,3 % (23 pacientes). La TVR se detectó en el 59,1 % (13 pacientes) de los pacientes en los que se determinó (22 pacientes). La duración del tratamiento fue de 7,0 meses de mediana (RI 6,0-8,0). Los D-dímeros tras la suspensión del tratamiento estaban elevados en el 58,8 % (30 pacientes) de los pacientes en los que se determinó (51 pacientes). La recidiva tromboembólica aconteció como EP (con o sin TVP concomitante) en un 66,1 % (43 pacientes), como TVP proximal en un 18,4 % (12 pacientes) y en un 15,3 % (10 pacientes) como TVP de territorio distal.

Tabla 13. Datos basales

Características	N.º de pacientes (%)
Sexo = varón	45 (69,2)
Obesidad (IMC >30 kg/m <sup>2</sup> )	35 (53,8)
Enfermedad concomitante	56 (86,1)
HTA	39 (60,0)
Diabetes	23 (35,3)
Hipercolesterolemia	21 (32,3)
Localización de la trombosis venosa índice	
EP	47 (72,3)
TVP proximal	10 (15,3)
TVP distal	8 (12,3)
AF de ETV	24 (36,9)
Varices	33 (50,7)

Tabla 14. Datos de seguimiento

Características	N.º de pacientes (%)
Trombofilia	
Factor V de Leiden	45 (69,2)
Factor VIII	29 (44,6)
Hiperhomocisteinemia	25 (38,4)
Mutación PT 20210A del gen de la protrombina	23 (35,3)
TVR	13 (59,1)
Duración mediana tratamiento-meses	7,0
Dímero D final	30 (58,8)
Localización de la recidiva tromboembólica	
EP	43 (66,1)
TVP proximal	12 (18,4)
TVP distal	10 (15,3)

#### 6.4. Análisis univariante

Las frecuencias absoluta y relativa de las variables cualitativas de los pacientes con y sin recidiva se exponen en la Tabla 15.

Tabla 15. Variables cualitativas

<b>Variable</b>	<b>No recidiva (pacientes, %)</b>	<b>Recidiva (pacientes, %)</b>	<b><i>P</i></b>
Sexo = varón	172 (51,7)	45 (69,2)	0,009
Obesidad	76 (22,8)	35 (53,8)	0,000
HTA	135 (40,5)	39 (60,0)	0,004
Diabetes	49 (14,7)	23 (35,3)	0,000
Dislipemia	131 (39,3)	21 (32,3)	0,286
EP	223 (66,9)	47 (72,3)	0,399
TVP proximal	73 (21,9)	10 (15,3)	0,361
TVP distal	37 (11,1)	8 (12,3)	0,404
AF de ETV	28 (8,4)	24 (36,9)	0,000
Varices	65 (19,5)	33 (50,7)	0,000
FV de Leiden	61 (18,3)	45 (69,2)	0,000
Mutación PT 20210A del gen de la protrombina	20 (6,0)	23 (35,3)	0,000
Trombofilia genética*	81 (24,3)	51 (78,5)	0,000
TVR	18 (20,2)	13 (59,1)	0,000
Dímero D final	15 (5,4)	30 (58,8)	0,000

\*Previo al análisis multivariante se creó la variable “trombofilia genética” de la asociación de las variables FV de Leiden y mutación PT 20210A del gen de la protrombina

La mediana, percentil 25 y percentil 75 de las variables continuas de los pacientes con y sin recidiva se exponen en la Tabla 16.

Tabla 16. Mediana, percentil 25 y percentil 75 de las variables continuas

Variable	No recidiva			Recidiva			
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	<i>p</i>
Edad	59,0	46,0	75,0	69,0	55,0	76,0	0,006
Factor VIII	122,0	106,5	142,5	134,0	120,0	161,0	0,000
Homocisteína	12,0	9,9	13,5	14,0	11,0	16,8	0,000
Tratamiento anticoagulante en meses	7,0	6,0	11,0	7,0	6,0	8,0	0,033

### 6.5. Análisis multivariante

Se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariante las variables que, en el análisis univariado, alcanzaron un valor de  $p < 0,05$  que fueron: sexo (=varón), obesidad, HTA, diabetes, AF de ETV, varices, trombofilia genética, TVR, dímero D final, edad, factor VIII y homocisteína.

Con una estrategia hacia atrás (*backward*) eliminamos aquellas variables no significativas, quedando finalmente estas siete variables: edad, sexo masculino, obesidad, varices, factor VIII, dímero D final y trombofilia genética.

Tabla 17. Análisis multivariante

Variable	OR	LI	LS	<i>p</i>
Edad	1,04	1,01	1,07	0,011
Sexo = varón	2,89	1,21	6,90	0,016
Obesidad	3,92	1,75	8,75	0,000
Varices	4,14	1,81	9,43	0,000
Factor VIII	1,01	1,00	1,02	0,028
Dímero D final	13,66	4,74	39,37	0,000
Dímero D no practicado	2,59	0,85	7,88	0,093
Trombofilia genética	13,86	5,87	32,75	0,000

La discriminación fue contrastada mediante el área bajo la curva ROC, mostrando que el modelo discrimina adecuadamente entre pacientes con recidiva y sin ella, con un área de 0,9161.

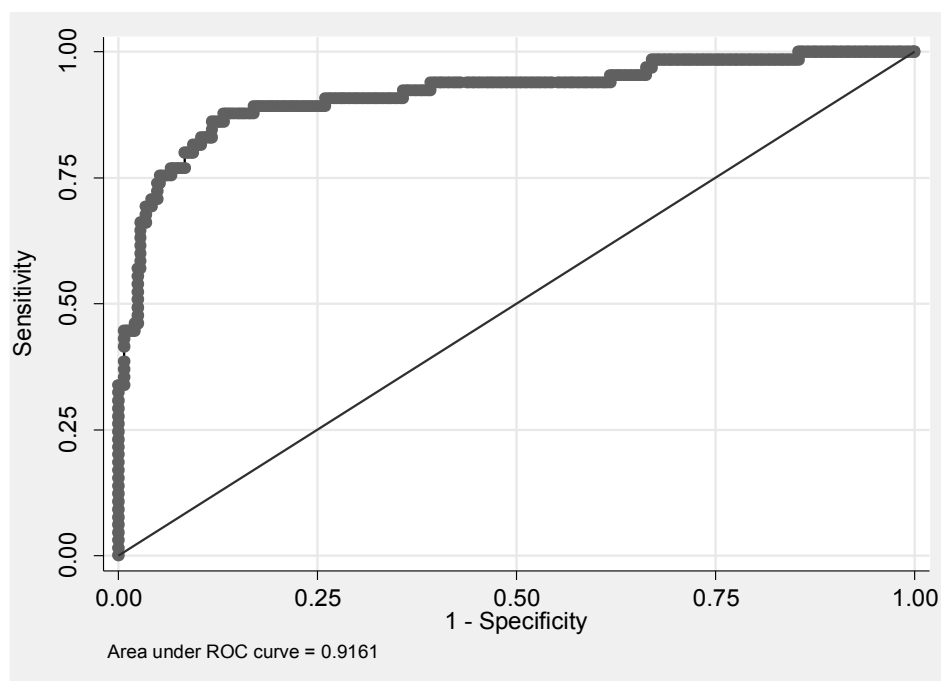


Figura 6. Curva ROC



Se testó la calibración del modelo mediante el test de Hosmer-Lemeshow entre probabilidades predichas y observadas.

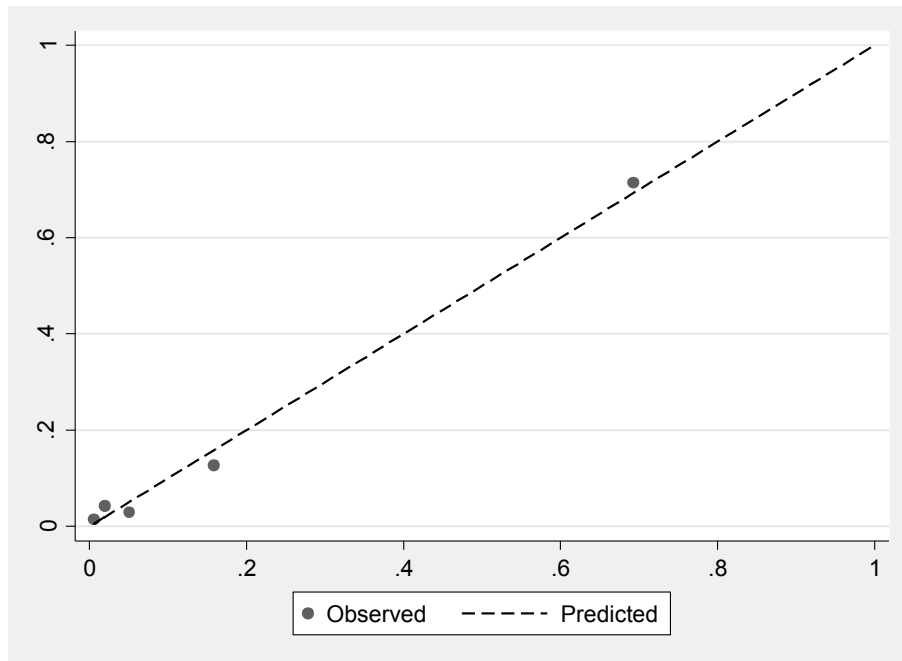


Figura 7. Calibración mediante el test de Hosmer-Lemeshow

Como se muestra, el modelo está bien calibrado no existiendo diferencias sustanciales entre las probabilidades predichas y observadas cuando dividimos la muestra en quintiles ( $p=0,219$ ).

Por último, para validar internamente el resultado obtenido se realizó un análisis *bootstrap* con 1.000 réplicas.

Tabla 18. Análisis *bootstrap*

Variable	OR según <i>bootstrap</i>	IC 95 % según <i>bootstrap</i>	<i>p</i>
Edad	1,03	(1,00-1,07)	0,041
Sexo = varón	2,89	(1,19-7,02)	0,019
Obesidad	3,92	(1,69-9,06)	0,001
Varices	4,14	(1,67-10,25)	0,002
Factor VIII	1,01	(1,00-1,02)	0,020
Dímero D final	13,66	(4,05-46,11)	0,000
Dímero D no practicado	2,59	(0,77-8,72)	0,124
Trombofilia genética	13,86	(5,11-37,58)	0,000

## 6.6. Modelo clínico: Nomograma

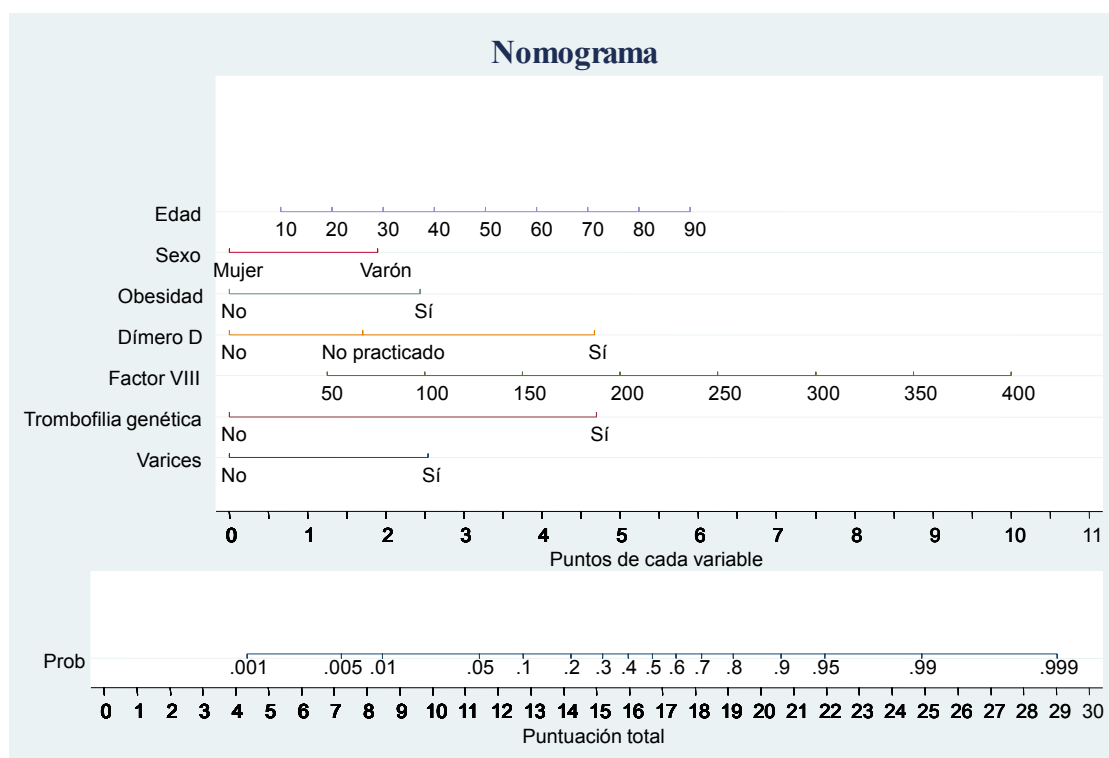
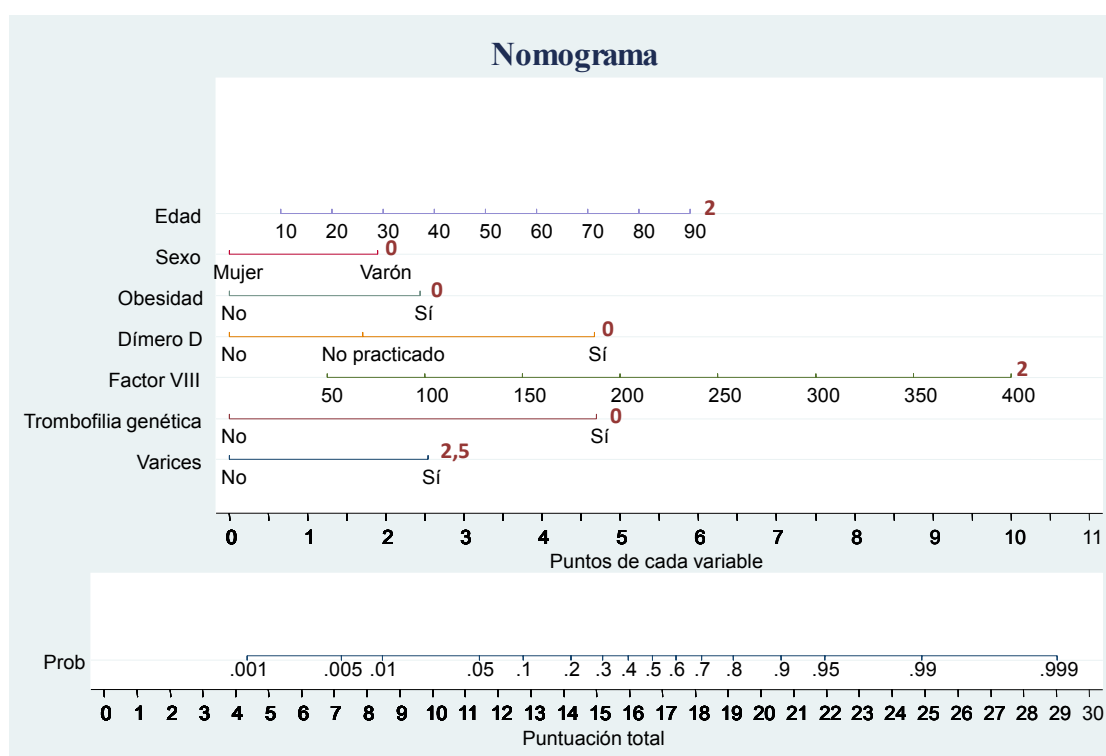


Figura 8. Nuevo modelo clínico

Siendo una baja tasa de recurrencia la inferior al 5 % según estudios previamente publicados, dicho riesgo corresponde a 11,5 puntos según el nomograma.

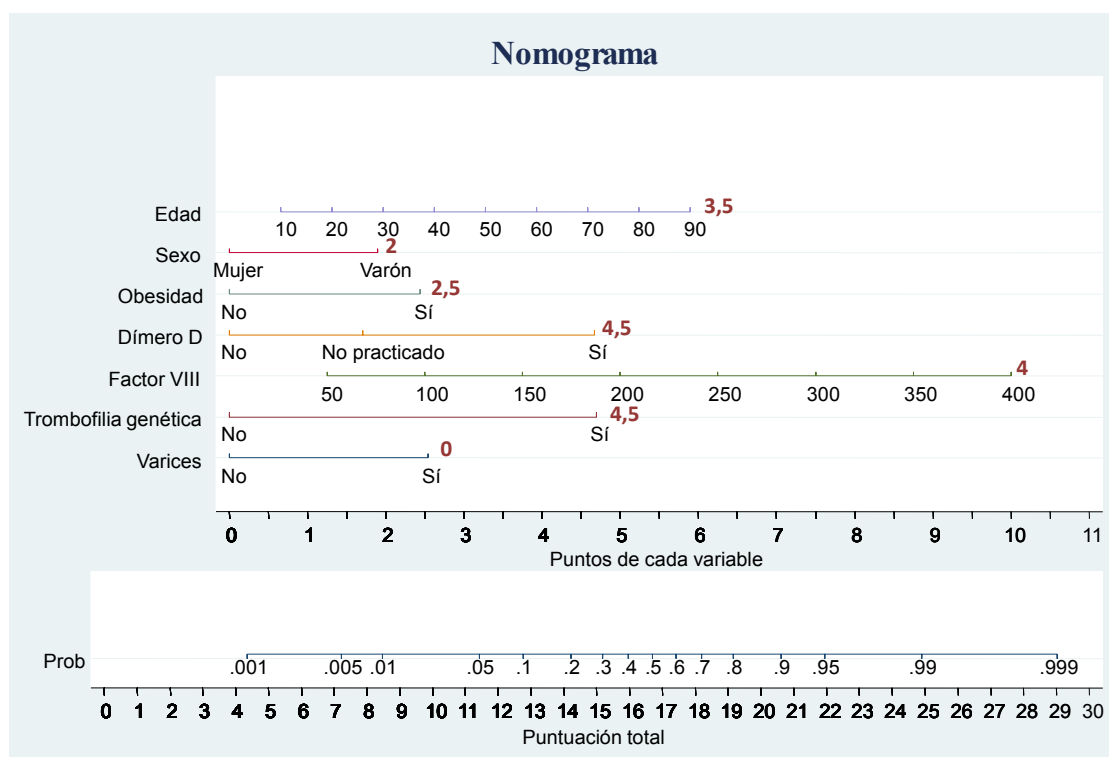
## 6.7. Ejemplos de aplicación del nomograma

Escenario 1. Mujer de 30 años con varices, no obesa, con una actividad del factor VIII del 80 %, sin mutaciones genéticas para trombofilia y un dímero D negativo al suspender la terapia anticoagulante.



La puntuación es de 6,5 puntos, que corresponde a un riesgo de recurrencia menor de 0,5 %.

Escenario 2. Varón de 50 años, obeso, sin varices, con una actividad del factor VIII del 160 %, portador de la mutación PT 20210A del gen de la protrombina y un dímero D positivo al suspender la terapia anticoagulante.



En este caso, la puntuación es de 21 puntos, que corresponde a un riesgo de recurrencia superior al 90 %.

Asumiendo un riesgo de recurrencia bajo el inferior al 5 % según estudios previos publicados, en el primer escenario se podría plantear suspender la anticoagulación, y en el segundo la recomendación sería mantenerla.

## 7. DISCUSIÓN



## 7.1. Población del estudio

### 7.1.1. Recidiva

En nuestro estudio, la tasa de recidiva una vez suspendida la anticoagulación en pacientes con ETV idiopática fue alta como describen otros estudios. La recidiva supuso una incidencia del 16,3 % en la muestra (IC 95 % 12,8-20,3). Falleció un paciente consecuencia de una recidiva tromboembólica en forma de EP. Un trabajo de Kearon registra un claro beneficio de la anticoagulación extendida después de un primer episodio de TEV idiopática<sup>(198)</sup>. El tratamiento anticoagulante indefinido se ha postulado en pacientes con más de un episodio de TVP idiopática, asociado a cáncer, síndrome antifosfolípido o en pacientes con déficit de proteínas C, S o antitrombina III<sup>(199)</sup>, sin embargo, el periodo óptimo de anticoagulación es controvertido. El tiempo mínimo de tratamiento aceptado en nuestro trabajo fue de tres meses y se excluyeron los pacientes con una duración menor. La tasa de recurrencia acumulativa del TEV en la literatura oscila entre el 7 % después de 1 año al 21,5 % a 5 años<sup>(196)</sup>; Prandoni en un trabajo informa después de dos, cinco y ocho años una recurrencia de 17,2, 24,3 y 29,7 %, respectivamente<sup>(200)</sup>. El mismo autor en un seguimiento de 355 pacientes durante 8 años describe una incidencia acumulativa de 17,5 % a dos años y 24,6 % a cinco años<sup>(201)</sup>. En el estudio DURAC la recurrencia en pacientes asignados a seis meses de tratamiento anticoagulante fue de 20,7 vs. 2,6 % para los pacientes con tratamiento continuo<sup>(127)</sup>. Sin embargo, estos estudios incluyeron pacientes con ETV secundaria y nuestra cohorte fue de pacientes con ETV idiopática. En los estudios que, como el nuestro, se realizaron exclusivamente en pacientes con ETV idiopática, el riesgo de recidiva tras 3-6 meses de anticoagulación varía entre un 5 % y un 15 % en el año siguiente a la suspensión de la anticoagulación<sup>(125,126,163)</sup> excepto en un estudio que alcanzó un 27 % de riesgo de recidiva al año<sup>(159)</sup>. La ACCP informa un riesgo de recurrencia de TVP idiopática del 10 al 27 % en el año posterior con una terapia anticoagulante de 3 meses y del 7 % con 6 meses<sup>(135)</sup>. En nuestro estudio, concretamente, la probabilidad acumulada de recidiva tras suspender el tratamiento



anticoagulante fue alta (16,3 %), coincidiendo con estudios previos. El único estudio prospectivo de cohortes publicado que aporta información sobre el riesgo de recidiva a largo plazo en pacientes con ETV idiopática es el conducido por Prandoni<sup>(195)</sup>, en el que la incidencia acumulada de recidiva tras la suspensión del tratamiento anticoagulante fue del 19,5, 29,1 y 39,9 % a los 3, 5 y 10 años respectivamente. En nuestro caso, el tiempo de seguimiento fue corto. Este hecho refuerza la idea de que la ETV idiopática es una enfermedad crónica cuyo riesgo de recidiva se mantiene presente incluso años después del evento índice tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.

### *7.1.2. Predictores de recidiva*

El análisis de las variables estudiadas para predecir el riesgo de recidiva tras un primer evento de ETV idiopática coincide con datos previos.

Hay consenso en señalar que la recurrencia está relacionada con la edad. Después de los 50 años, el riesgo aumenta al doble con cada década<sup>(9)</sup>. Nuestra estadística reveló un aumento de la recurrencia del TEV en pacientes de edad avanzada, como en los estudios de Prandoni<sup>(195)</sup> y Rodger<sup>(184)</sup>, aunque en ambos el efecto de la edad fue débil.

Se ha descrito una menor frecuencia de recurrencia tromboembólica al suspender el tratamiento anticoagulante en las mujeres que en los varones<sup>(202,203)</sup>. En el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica en España (RIETE) la frecuencia de recurrencia tromboembólica durante el tratamiento anticoagulante fue menor en las mujeres (2,4 frente a 3,6 %) <sup>(204)</sup>. En el estudio de Rodger<sup>(184)</sup> la recurrencia fue mayor en varones, 19,0 frente al 8,9 % en mujeres (RR 13,7; IC 95 % 3,7-7,8). En nuestro estudio, los varones presentaron un riesgo de recurrencia 2,89 veces superior que las mujeres, resultado concordante con estos estudios.

En las comparaciones entre diferentes localizaciones de trombosis, y en concordancia con un metanálisis de 2011<sup>(205)</sup> que incluyó 7 ensayos clínicos aleatorios (n=2.925 con

un seguimiento medio de 1,4 años/paciente), en nuestro estudio las tasas de recurrencia fueron similares después de EP o TVP como evento índice. Esto contrasta con otros estudios. Eichinger<sup>(206)</sup> observó el doble de riesgo de recidiva en los pacientes con EP frente a aquellos con TVP como evento índice, y Prandoni<sup>(195)</sup> un aumento de riesgo de recurrencia en pacientes con TVP frente a EP (RR 1,50; IC 95 % 1,0-2,2). Estos resultados apoyan los obtenidos en estudios previos<sup>(125,126)</sup>. En nuestro caso, la TVP proximal tampoco mostró mayor riesgo de recidiva frente a la TVP distal. Esto contrasta con los hallazgos encontrados en otros estudios<sup>(194,207)</sup>. Sin embargo, estos no seleccionaron pacientes con ETV idiopática, sino que incluyeron también ETV secundaria, por lo que no son comparables. Aunque los estudios aportan resultados dispares, en último término, confirma el alto riesgo de recidiva en los pacientes con ETV idiopática cuando se suspende la terapia anticoagulante.

La enfermedad concomitante, en concreto la IC, la EPOC y la insuficiencia renal, no se mostraron asociadas en ningún caso con la recidiva tromboembólica.

Es controvertido el impacto de la aterosclerosis subclínica sobre el TEV. Así, diferentes estudios sugieren que el TEV y los desórdenes cardiovasculares podrían compartir algunos factores de riesgo. En 2008, Ageno *et al.*<sup>(208)</sup> realizaron un metanálisis en el cual se revisó la literatura médica desde 1966 a 2006, incluyéndose finalmente ocho estudios que evaluaban el papel de los factores de riesgo cardiovasculares en la ETV. El metanálisis confirmó la asociación entre la obesidad y la ETV (OR 2,33), y además se pudo demostrar por primera vez una asociación entre la trombosis venosa y otros factores de riesgo cardiovasculares: la diabetes, la HTA, los valores de colesterol HDL bajos y los valores de triglicéridos altos. En otro estudio que reclutó a 112.822 mujeres de entre 30 y 55 años de edad, el análisis de regresión multivariado constató que la obesidad y la HTA fueron predictores de riesgo independiente para EP<sup>(209)</sup>. Aunque estos estudios indican que la enfermedad cardiovascular arterial y la ETV comparten factores de riesgo, no hemos encontrado

referencias en la evaluación de estas variables como predictores de recurrencia del TEV. En nuestro estudio, la obesidad fue una variable independiente asociada con el riesgo de recidiva como lo observado para un primer evento por Stein y *et al.*<sup>(210)</sup>. De la misma forma, la HTA y la diabetes se asociaron a la recurrencia tromboembólica. Un estudio poblacional constató que la incidencia era dos veces mayor en pacientes diabéticos, comparados con una población no diabética para sufrir ETV<sup>(211)</sup>, y en otro estudio que incluyó pacientes con ETV idiopática, la diabetes e HTA se asociaron significativamente con el TEV<sup>(212)</sup>. Respecto a la dislipemia su asociación no ha sido demostrada de manera tan consistente<sup>(213,214)</sup>. Estos resultados fueron solo parcialmente confirmados en otros dos estudios. En ambos, se demostró que el TEV está asociado con diabetes, obesidad y colesterol elevado, pero este último caso débilmente<sup>(215,216)</sup>. Aunque no entraron en el modelo final, nuestro estudio encontró asociación entre la ETV y factores de riesgo para la aterotrombosis.

La determinación plasmática de dímero D tiene su mayor aplicación en la valoración inicial de los pacientes con baja probabilidad clínica de presentar ETV y en las recurrencias. El dímero D es un péptido producido tras la acción de la plasmina sobre la fibrina durante la fibrinólisis. Por tanto, es posible encontrar unos valores elevados de dímero D ante un aumento de la actividad fibrinolítica (p. ej., tras la formación de un trombo). Por el contrario, la ausencia de valores elevados de dímero D en plasma teóricamente sugiere que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva su utilidad como instrumento de laboratorio con alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de ETV. Un artículo que recoge la información sobre 11 estudios prospectivos que evaluaron el papel diagnóstico del dímero D en un total de 7.091 pacientes confirma estos datos<sup>(217)</sup>. En nuestra muestra, los niveles de D-dímeros al diagnóstico del evento tromboembólico índice estaban elevados en el 92,7 % de los pacientes, sin asociarse este valor con la tasa de recidiva en ningún caso ( $p=0,129$ ). En este sentido, no se ha publicado previamente ninguna evidencia sobre el poder predictivo del dímero D al diagnóstico en la tasa de recidiva tromboembólica. Sin

embargo, sí son numerosos los estudios que han demostrado la utilidad pronóstica del dímero D y el riesgo de recurrencias, ya que valores elevados al suspender la terapia anticoagulante se corresponden con aumento del riesgo<sup>(218)</sup>.

Primeramente, en un estudio prospectivo observacional<sup>(130)</sup> se observó que la tasa de D-dímero anormal tras la suspensión de la anticoagulación aumentaba a medida que pasaban los meses, y que la tasa de recidiva tromboembólica fue significativamente mayor en los sujetos con D-dímero anormal a los tres meses de la suspensión del tratamiento anticoagulante frente a los que lo tuvieron normal. Más tarde, estos mismos autores encontraron que los D-dímeros alterados al mes de la suspensión del tratamiento también se asociaban con una mayor recidiva (RR 2,43; IC 95 % 1,18-4,61), tratándose en este caso de pacientes con ETV idiopática, siendo esta asociación aún más fuerte en los pacientes con trombofilia (RR 8,34; IC 95 % 2,72-17,43)<sup>(219)</sup>. Posteriormente, fue publicado el ensayo más evidente que confirmó este papel del D-dímero tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en la predicción de recidivas. En 2006 los autores del estudio PROLONG<sup>(166)</sup>, randomizado y prospectivo, evaluaron las recidivas relacionadas con el valor del dímero D un mes después de completar al menos 3 meses de anticoagulación oral en pacientes tras un primer episodio de ETV. Los pacientes con D-dímero normal no continuaron con la anticoagulación, mientras que los pacientes con D-dímero anormal fueron asignados a reiniciar o no el tratamiento anticoagulante. El análisis del dímero D fue anormal en 223 de los 608 pacientes (36,7 %) con TVP o EP idiopática tras un seguimiento medio de 1,4 años. El número de recurrencias fue significativamente mayor en el grupo con dímero D elevado y no anticoagulado que en el grupo con dímero D elevado y nuevamente anticoagulado (RR 4,26; IC 95 % 1,23-14,6; p=0,02) y que en el grupo con dímero D normal y no anticoagulado (RR 2,27; IC 95 % 1,15-4,46; p=0,02). Los mismos investigadores en el estudio PROLONG II<sup>(220)</sup>, evaluaron la utilidad de la repetición de la determinación del dímero D en los pacientes con ETV idiopática con un dímero D normal al primer mes tras la suspensión de la anticoagulación, en los meses posteriores. Se observó que los pacientes con ETV

idiopática y con D-dímero normal al mes postratamiento, que al tercer mes presentaban D-dímero anormal y de forma mantenida en los siguientes meses, tuvieron mayor tasa de recidiva que aquellos que mantuvieron los D dímeros normales en la sucesivas determinaciones. Por último, Cosmi *et al.* analizaron el valor del dímero D y la TVR simultáneamente en 2 estudios similares publicados con 1 año de diferencia y que se diferenciaban en que en uno la TVP era idiopática y en el otro era secundaria a un factor de riesgo. En el primero de ellos, un subanálisis del estudio PROLONG, solo el dímero D alterado al mes de suspender la anticoagulación era predictor de recurrencia (el 19 % de pacientes con dímero D alterado frente al 10 % en pacientes con dímero D normal). Las recurrencias eran similares tanto si tenían o no TVR (el 11 frente al 13 %) y estas se mantenían tanto si tenían dímero D alterado o normal<sup>(221)</sup>. El segundo de los estudios mostró unos resultados similares, con la salvedad de que se realizaron 2 determinaciones de dímero D, una en el momento de la suspensión y otra al mes de interrumpir el tratamiento anticoagulante. Un 11,6 y un 31 % presentaban alteraciones del dímero D respectivamente, en cada periodo con un RR para recurrencia de 4,2 (IC 95 % 1,2-14,2; p=0,02) y de 3,8 (IC 95 % 1,2-12,1; p=0,02) respecto de los que presentaban un dímero D normal. Al igual que en el anterior estudio, la presencia de TVR no era significativa y no aumentaba el riesgo de recurrencia asociado con las alteraciones del dímero D<sup>(176)</sup>. Nuestro resultado es concordante con estos estudios. Los niveles alterados de dímero D realizados al suspender la anticoagulación se asociaron con un mayor riesgo de recidiva (OR 13,66), sin poder evaluar dicho riesgo con los valores postratamiento ( $\geq 1$  mes), que no fueron determinados. Por lo tanto, nuestro estudio coincidiendo con otros, sugiere la necesidad de mantener la anticoagulación en los pacientes con ETV idiopática que mantienen niveles elevados de D-dímero en el momento de plantear suspender la terapia anticoagulante.

Hay consenso en señalar el alto riesgo de recurrencia en pacientes con un estado trombofílico grave (déficit de proteína C, S o ATIII)<sup>(222)</sup>, sin embargo, el papel de la trombofilia genética en el riesgo de recidiva tromboembólica es un tema controvertido

que parece tener cada vez más evidencia. Un metanálisis<sup>(223)</sup> que incluía 10 estudios con un total de 3.104 pacientes con un primer episodio de TEV, observó que la presencia de factor V Leiden y de la mutación PT G20210A del gen de la protrombina (en heterocigotos) aumentaba el riesgo de recurrencia (OR 1,41 y 1,72, respectivamente). En otro metanálisis<sup>(224)</sup> que incluía 7 estudios con 3.208 pacientes con un primer episodio de TEV, la presencia del factor V Leiden en heterocigosis aumentó el riesgo de recurrencia: 20,5 % frente al 14,4 % en los no portadores (RR 1,39; IC 95 % 1,15-1,67). En el mismo estudio, la mutación PT G20210A del gen de la protrombina en portadores heterocigotos aumentó el riesgo de recurrencia: 17,9 % frente al 14,3 % en los no portadores (RR 1,20; IC 95 % 0,89-1,61). Aun así, existen muchos estudios en contra de esta asociación<sup>(225,226,227)</sup>; sin embargo, la mayoría de estos estudios incluían grupos de pacientes con riesgos heterogéneos (ETV idiopática/secundaria), salvo el de Prandoni<sup>(195)</sup>, en el que sí encontró que en el subgrupo de pacientes con ETV idiopática la trombofilia genética se asociaba a un mayor riesgo de recidiva tromboembólica. Para el FV de Leiden en heterocigosis encontró una incidencia acumulada del 34,2 % (IC 95 % 26,1-43,5), y del 24,4 para la mutación PT G20210A del gen de la protrombina heterocigota (IC 95 % 14,2-38,7). En nuestro estudio, ambas trombofilias (incluidas en el modelo) se asociaron con la recidiva.

La TVR como predictor de recurrencia es un tema controvertido. En un estudio en pacientes con ETV idiopática no se encontró un riesgo significativamente aumentado de recurrencia en los pacientes con TVR al completar el tratamiento anticoagulante<sup>(173)</sup>. En una reciente revisión sistemática, la presencia de TVR diagnosticada mediante ecografía de compresión se asoció a un discreto aumento del riesgo de recurrencia en pacientes con TVP tras suspender la anticoagulación, pero no hubo tal asociación en el subgrupo con TVP idiopática<sup>(174)</sup>. Sin embargo, otra revisión de 11 estudios con 3.203 pacientes con un seguimiento medio de 1 a 3 años sí encontró un aumento del riesgo en pacientes con TVP proximal que presentaban TVR<sup>(228)</sup>. En el estudio DACUS se investigó la utilidad de la presencia de TVR como factor de recurrencia tras completar 3 meses de

anticoagulación en pacientes con TVP proximal<sup>(170)</sup>. Los pacientes con TVR fueron aleatorizados a continuar el tratamiento durante 9 meses más o suspenderlo. A los 24 meses del inicio del tratamiento, la recurrencia se produjo en el 27,2 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento (25/92, 15,2 % personas-año) y en el 19,3 % de los que la continuaron (17/88; 10,1 % personas-año). El RR para la comparación de ambos grupos fue de 1,58 (IC 95 % 0,85-2,93;  $p=0,145$ ). De los 78 (30,2 %) pacientes sin TVR, 1 solo (1,3 %; 0,63 % personas-año) recurrió. En este grupo, el RR ajustado comparado con los pacientes con TVR fue de 24,9 (IC 95 % 3,4-183,6;  $p=0,002$ ). En nuestro análisis, la TVR fue predictor de recidiva, pero este resultado es limitado y debe interpretarse con precaución porque su determinación por ecografía-doppler se practicó en un porcentaje bajo de pacientes.

La hiperhomocisteinemia parece asociarse a un riesgo aumentado de ETV, aunque algunos autores defienden que podría ser solo un epifenómeno<sup>(229)</sup>. Solo hemos encontrado un estudio que intentó esclarecer la utilidad pronóstica de los niveles de homocisteína en el riesgo de recurrencia en la ETV idiopática. Es un estudio multicéntrico que incluyó 264 pacientes con ETV idiopática en los que se monitorizaron los niveles de homocisteína tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, considerando niveles elevados aquellos que superaban el percentil 95 del grupo control. A los 24 meses del seguimiento, el número de recurrencias fue significativamente mayor en el grupo con hiperhomocisteinemia (18,2 % frente al 8,1 %) con una probabilidad acumulativa de recidiva del 19,2 % (RR 2,7; IC 95 % 1,3-5,8;  $p=0,009$ ), comparado con los pacientes con niveles normales<sup>(230)</sup>. En nuestro estudio niveles plasmáticos  $\geq 15$   $\mu\text{mol/l}$ , a partir de los cuales aumenta el riesgo trombótico<sup>(231)</sup>, se asociaron al riesgo de recurrencia en el análisis univariado, pero sin influir en el modelo de regresión logística múltiple.

La elevación de la actividad de factor VIII por encima del 150 % es reconocida como un marcador independiente del riesgo trombótico, presente hasta en un 25 % de los

pacientes con ETV idiopática<sup>(232)</sup>. Sería interesante conocer si la anticoagulación indefinida es recomendable en estos pacientes ya que parecen estar expuestos a un mayor riesgo de recurrencia. El estudio de Cristina *et al.*<sup>(233)</sup>, el único que hasta la fecha ha evaluado el impacto del FVIII en la recurrencia de la ETV, reconoció un aumento de la recidiva en pacientes que presentaban niveles elevados respecto al grupo control ( $182 \pm 66$  vs.  $157 \pm 54$  IU/dl,  $p=0,009$ ). El riesgo relativo aumentó un 1,08 % (IC 95 % 1,04-1,12;  $p<0,001$ ) por cada 10 UI/dl de aumento del factor. En nuestro análisis el aumento de la actividad del factor VIII fue un predictor independiente asociado al riesgo de recurrencia.

La trombosis venosa superficial es un factor de riesgo independiente para la TVP o la EP<sup>(82)</sup>. No hay estudios publicados que hayan evaluado el riesgo que supone la presencia de varices en la recurrencia de pacientes con ETV idiopática. De igual forma que el factor VIII, en nuestros resultados la presencia de varices fue una variable asociada de forma independiente a la variable principal.

### 7.2. Características del nuevo modelo

Hemos desarrollado un nomograma para predecir un bajo riesgo de recurrencia en pacientes con un primer episodio de ETV idiopática en base a los resultados de nuestro estudio de cohorte prospectiva. Las características de los pacientes de nuestro estudio no difieren de las poblaciones originales estudiadas para el desarrollo de los otros modelos clínicos.

Las variables que presentaron significación estadística en el modelo de regresión logística múltiple, predictores independientes de recidiva, fueron: sexo masculino (RR 2,89; IC 95 % 1,21-6,90;  $p=0,016$ ), edad (RR 1,04 por cada año sumado,  $1,03^{10}$  por cada década sumada; IC 95 % 1,01-1,07;  $p=0,011$ ), obesidad (RR 3,92; IC 95 % 1,75-8,75;  $p=0,000$ ), varices (RR 4,14; IC 95 % 1,81-9,43;  $p=0,000$ ), dímero D positivo al



suspender la terapia anticoagulante (RR 13,66; IC 95 % 4,74-39,37;  $p=0,000$ ), elevación del factor VIII (RR 1,01; IC 95 % 1,00-1,02;  $p=0,028$ ) y trombofilia genética (RR 13,86; IC 95 % 5,87-32,75;  $p=0,000$ ). Su solidez se ve apoyada por la asociación que las variables han demostrado con la recidiva del TEV en estudios previos (edad avanzada<sup>[9,184,195]</sup>, sexo masculino<sup>[184,202,203,204]</sup>, dímero D positivo al suspender el tratamiento anticoagulante<sup>[118,119,120,130,166]</sup>, elevación del factor VIII<sup>[233]</sup> y trombofilia genética<sup>[195,223,224]</sup>). Aunque son variables clínicas y de laboratorio fácilmente reproducibles con escasas variables sujetas a interpretaciones, dos de ellas merecen alguna consideración. La primera es la subjetividad de la variable “varices”, que puede verse influenciada por la experiencia clínica del facultativo y la variabilidad interobservador. La segunda es el “dímero D”. Si bien tiene una sensibilidad cercana al 100 %, sus niveles pueden estar elevados en otras situaciones diferentes de la ETV como son neoplasias, IC, hepatopatías, infecciones o conectivopatías. Esto se debe tener en cuenta a la hora de valorar su resultado.

El nomograma permite estratificar el riesgo de un paciente en bajo (puntuación  $<11,5$  puntos) o alto, evitando probabilidades intermedias que complican la toma de decisiones. Se aplica en un solo paso, es decir, la actitud a seguir depende únicamente de la estratificación del paciente en uno de los dos grupos de riesgo de recidiva. No contiene operaciones consecutivas, no requiere de la realización de varios cálculos ni precisa de un sistema informático. La sensibilidad y la especificidad son altísimas, con un área bajo la curva obtenida cercana a 1. La técnica *bootstrapping* (validación interna) aproximó empíricamente el modelo a un gran número de submuestras cada vez más alejadas de las características de la muestra original, demostrando la reproducibilidad de los resultados.

Por tanto, en espera de la validación externa, nos parece un modelo predictivo simple, seguro, rápido y de fácil aplicación para su implementación en la práctica clínica habitual.

### **7.3. Comparación del nuevo modelo con los diferentes *scores***

Los *scores* DASH, Viena y HER DOO 2 publicados en 2008, 2010 y 2012 respectivamente, han sido diseñados para identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia en pacientes con ETV idiopática, aunque ninguno de ellos ha sido validado en una muestra independiente.

De los tres modelos “aceptados”, merece especial mención el modelo DASH<sup>(182)</sup> cuyo diseño difiere del resto. Aunque incluyó el mayor número de pacientes, fue desarrollado a partir de un metanálisis. Dado que se trató de un estudio retrospectivo, como los propios autores concluyen, se pudieron cometer los sesgos inherentes a este tipo de diseño. Además, incluyeron mujeres bajo tratamiento hormonal. Esta variable según las guías sobre tratamiento y prevención de la trombosis del ACCP en su 9.<sup>a</sup> edición<sup>(135)</sup> excluye el diagnóstico de ETV idiopática, dado que la terapia hormonal con estrógenos es un factor de riesgo claramente identificado para ETV (RR 2,96)<sup>(74,75)</sup>. Por tanto, la utilidad del modelo DASH para evaluar recurrencia del TEV en población con ETV idiopática podría resultar cuestionable.

Los modelos Viena<sup>(183)</sup>, HER DOO 2<sup>(184)</sup> y el nuevo modelo fueron desarrollados con una cohorte de pacientes con ETV idiopática exclusivamente.

Del análisis comparativo de los modelos Viena y HER DOO 2 se puede deducir que el de Viena presenta un mejor perfil. En primer lugar, el modelo de Viena contiene un menor número de predictores, y en segundo lugar, carece de variables subjetivas. De las seis variables del modelo HER DOO 2, tres pueden estar sujetas a la experiencia clínica del facultativo (hiperpigmentación, edema y rubefacción de las extremidades inferiores). Nos parece un inconveniente que la mitad de las variables de una escala predictiva estén condicionadas a la subjetividad del observador. Al respecto, y como se

ha comentado en el apartado anterior, nuestro modelo contiene solo una variable subjetiva (“varices”).

Respecto al modelo de Viena, para el desarrollo del nuevo modelo se analizaron un mayor número de potenciales predictores (8 frente a 14); sin embargo, en el estudio de Eichinger *et al.* el número de pacientes y el tiempo de seguimiento fueron mayores. Ambos *scores* encontraron el sexo masculino y la alteración del dímero D al suspender el tratamiento anticoagulante predictores independientes de recidiva. A diferencia del modelo de Viena donde el dímero D se consideró como variable continua, en el nuevo modelo está dicotomizada. Esto nos parece una ventaja porque los resultados de los diferentes métodos de ponderación del dímero D (ELISA, látex cuantitativo, semicuantitativo o cualitativo) no son superponibles. En el modelo de Viena, el tercer predictor es la localización de la trombosis, variable que no fue significativa en nuestro estudio. En ambos *scores* se desarrolló una representación gráfica (nomograma) para identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia.

La capacidad predictiva del modelo de Viena y el nuevo modelo se comparan en la Figura 9.

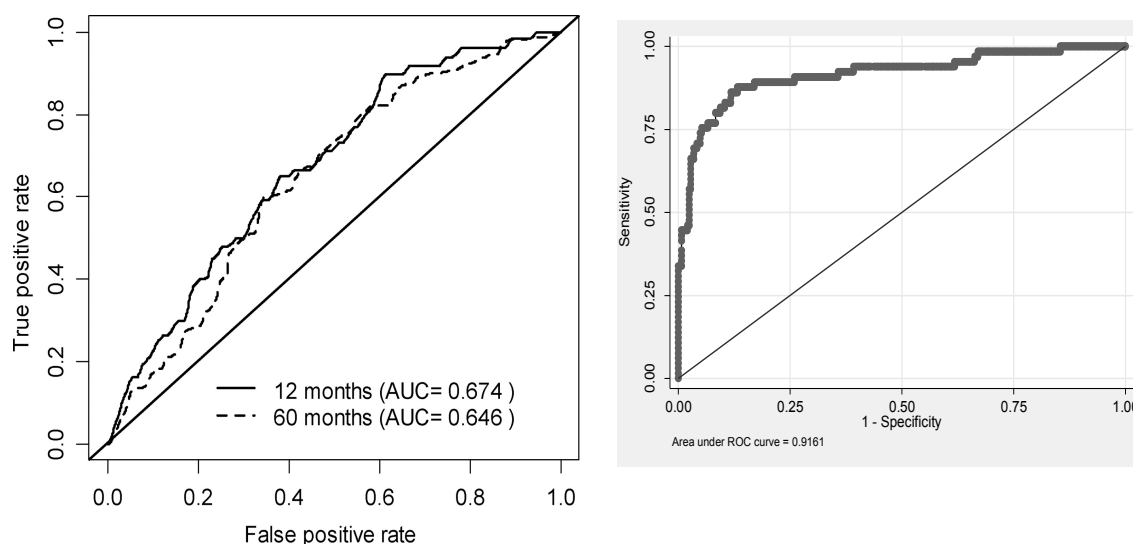


Figura 9. Curva ROC para ambos modelos

El funcionamiento de estos *scores* pasa por una valoración prospectiva en una muestra independiente para identificar cuál de ellos puede tener una mayor utilidad en la práctica habitual en relación a eficacia y seguridad.

Por último, la aplicación de estos modelos está limitada en pacientes que han sido tratados con anticoagulantes no dicumarínicos (nuevos anticoagulantes orales directos) y poblaciones geográficas en las que la incidencia del TEV es mayor como es el caso de afroamericanos<sup>(234,235,236,237)</sup>.

Un resumen comparativo de los cuatro modelos se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Comparación entre los diferentes modelos clínicos y el nuevo modelo

	<b>Escala DASH</b>	<b>Modelo predictivo de Viena</b>	<b>Men continue and HER DOO 2</b>	<b><u>Nuevo modelo</u></b>
Número de pacientes	1.818	929	646	398
Tipo de estudio	Metanálisis	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva
Variables predictivas	-Dímero D elevado al suspender la anticoagulación -Edad <50 años -Sexo masculino -Terapia hormonal	-Dímero D elevado al suspender la anticoagulación -Sexo -Localización de la trombosis	-Dímero D elevado durante el tratamiento anticoagulante -Edad ≥65 años -IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> -Signos de síndrome postrombótico	-Edad -Sexo -Dímero D elevado al suspender la anticoagulación -IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> -Factor VIII -Trombofilia genética -Varices
Bajo riesgo de recurrencia	≤1 punto	≤180 puntos (según el nomograma)	≤1 punto	<11,5 puntos (según el nomograma)

### 7.4. Limitaciones del estudio

Los modelos clínicos constituyen una herramienta útil para evaluar el riesgo de recidiva en los pacientes con ETV idiopática; sin embargo, el inconveniente de este tipo de

actuación radica en que su falta de estandarización hace difícil analizar y comparar los resultados y extrapolar sus conclusiones a otras poblaciones.

Una limitación que puede plantear nuestro trabajo es la recogida de datos clínicos por diferentes médicos, quedando la variable del modelo “varices” sujeta a distintas interpretaciones (sesgo interobservador).

El tamaño muestral y el tiempo de seguimiento de los pacientes para el estudio de la variable resultado (recidiva) puede no parecer elevado, pero es cierto que los resultados han sido muy significativos.

En nuestro caso, el estudio no se vio afectado por la pérdida de sujetos en el seguimiento.

Nuestro estudio aporta información sobre la probabilidad de recidiva del TEV en los pacientes, pero sin considerar el riesgo de hemorragia secundario a la terapia anticoagulante.

### **7.5. Reflexión final**

La ETV que incluye la TVP y la EP es una enfermedad común que representa la tercera causa de enfermedad cardiovascular tras el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, y se considera la tercera causa de muerte en los países occidentales después de las trombosis y embolias arteriales y el cáncer. Está asociada con una morbilidad muy significativa por sus consecuencias a largo plazo: HPTEC, SPT y el TEV recurrente. La terapia anticoagulante reduce este riesgo de forma significativa, pero a expensas de un riesgo de hemorragia mayor y muerte por hemorragia mayor secundaria a la anticoagulación.

La ETV puede clasificarse etiológicamente en ETV secundaria o idiopática según esté presente o ausente algún factor de riesgo tromboembólico. En pacientes con un TEV provocado, una vez realizados 3 meses de anticoagulación, el riesgo anual de presentar una recurrencia es bajo y se puede suspender dado que el riesgo de hemorragia mayor supera el riesgo de recidiva tras completar este periodo de tratamiento.

Los pacientes con ETV idiopática suponen entre un 30-50 % de los pacientes con ETV según las series. En nuestra cohorte de 1.533 pacientes, 398 (25,9 %) tuvieron una ETV idiopática. En estos pacientes, el riesgo anual de presentar una recurrencia tromboembólica tras la supresión de la anticoagulación es alto. En nuestra cohorte de ETV idiopática la recidiva supuso una incidencia del 16,3 % con una mediana de seguimiento de 21 meses. En este grupo de pacientes, la duración óptima de la terapia anticoagulante no se conoce aún, las recomendaciones son controvertidas y débiles, y se ha descrito como la pregunta sin respuesta más importante en el manejo de la ETV. El gran dilema es si los pacientes con ETV idiopática deberían mantener el tratamiento anticoagulante de forma indefinida, de por vida, o suspenderlo tras un periodo determinado. La respuesta a esta pregunta pasa por identificar el riesgo de recurrencia de cada paciente.

Los estudios que, como el nuestro, se han realizado exclusivamente con pacientes con ETV idiopática son escasos. En los últimos cinco años se han publicado tres estudios en revistas de impacto que han intentado definir los factores asociados con mayor y menor riesgo de recidiva y crear modelos para valorar el riesgo de recurrencia de la ETV no provocada tras suspender la anticoagulación. Desafortunadamente, a pesar de los hallazgos de estos estudios, la respuesta sigue siendo una incógnita; de hecho, las últimas guías de práctica clínica recomiendan mantener la anticoagulación indefinida (sin factores de riesgo de hemorragia) en estos pacientes.

El nuevo modelo podría aportar valiosa información respecto al problema que estamos describiendo. Según los niveles de evidencia de los modelos clínicos predictivos, nuestro modelo se sitúa en el nivel IV<sup>(189)</sup>. Consideramos que su uso simplificaría la actitud terapéutica a seguir en pacientes con un primer episodio de ETV idiopática que han completado 3-6 meses de terapia anticoagulante.

Finalmente, debe realizarse una fase de validación prospectiva en una segunda población de pacientes que presenten dicha patología (evidencia de nivel III) que evalúe su eficacia y seguridad en la práctica clínica real.

## 8. CONCLUSIONES





1. Se propone un modelo clínico para predecir un riesgo bajo de recurrencia en pacientes con ETV idiopática, y en los que se podría plantear la suspensión del tratamiento anticoagulante tras un periodo de 3-6 meses de tratamiento.
2. Los factores predictores de recidiva son: sexo masculino (RR 2,89), edad (RR 1,04 por cada año sumado), obesidad (RR 3,92), varices (RR 4,14), dímero D positivo al suspender la terapia anticoagulante (RR 13,66), elevación del factor VIII (RR 1,01) y trombofilia genética (RR 13,86).
3. Se podría plantear suspender la terapia anticoagulante en los pacientes con una puntuación inferior a 11,5 puntos, según el nomograma.
4. El modelo es simple, con pocos factores predictores, rápido y de fácil aplicación.
5. El modelo debe ser validado en una población independiente antes de su incorporación en la práctica clínica.
6. Se necesitan estudios en poblaciones con ETV idiopática con un mayor número de casos y con mayor tiempo de seguimiento que permitan evaluar factores que ayuden a predecir un mayor o menor riesgo de recidiva, y así optimizar el tiempo de terapia anticoagulante en este grupo de pacientes.



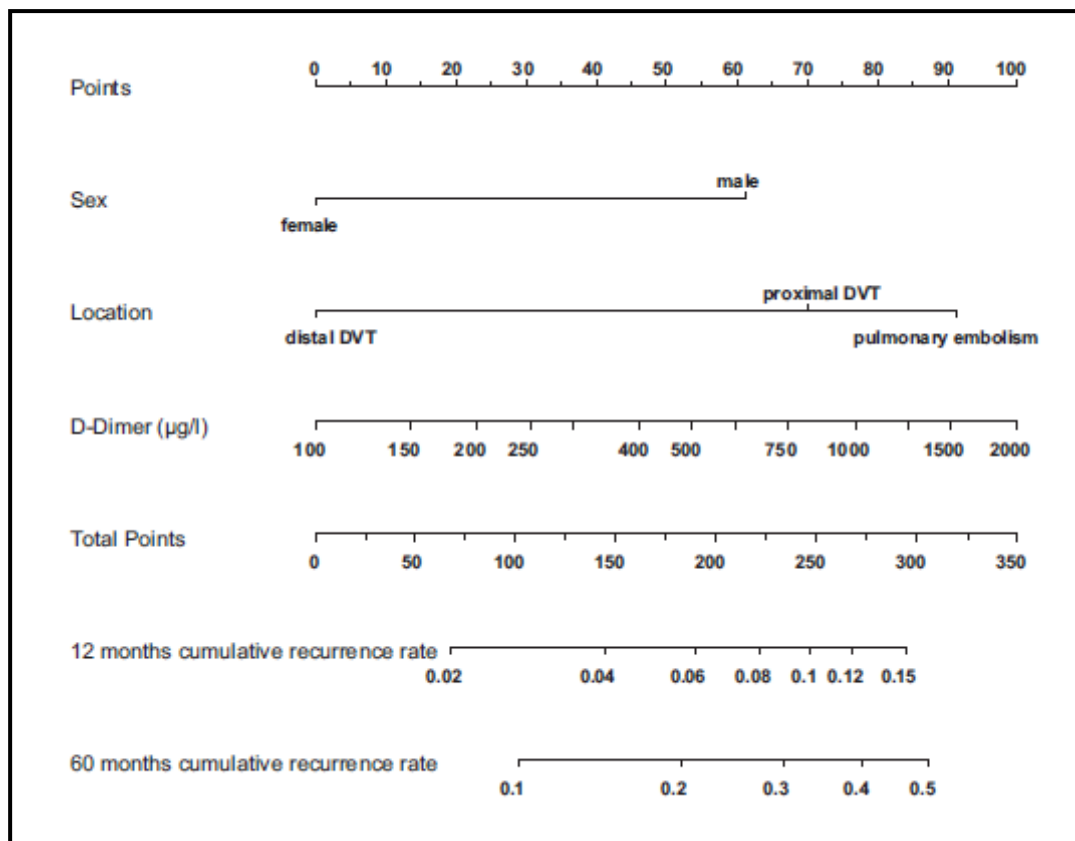
## 9. ANEXOS



### 9.1. Anexo I. Escala DASH

Variable	Puntuación
Dímero D elevado 1 mes después de finalizar la terapia anticoagulante	2
<50 años	1
Sexo masculino	1
ETV asociada a tratamiento hormonal	-2

## 9.2. Anexo II. Modelo predictivo de Viena

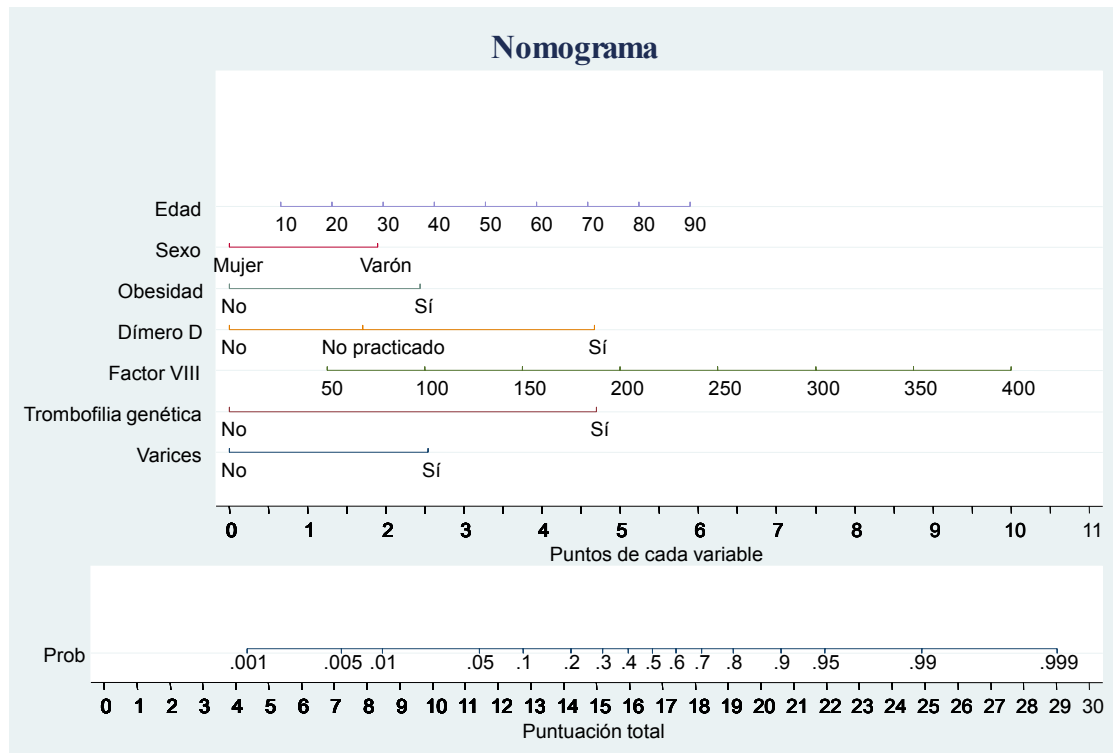


**9.3. Anexo III. Escala MEN continue and HER DOO 2**

Variable	Puntuación
Hiperpigmentación de extremidades inferiores	1
Edema en extremidades inferiores	1
Rubefacción de extremidades inferiores	1
Dímero D >250 µg/l durante el tratamiento anticoagulante	1
Obesidad	1
Edad ≥65 años	1



## 9.4. Anexo IV. Nuevo modelo clínico



## 9.5. Anexo V. Cuaderno de recogida de datos

Cuaderno de Recogida de Datos (hoja 1)	
<p align="center"><b>Estudio</b></p> <p align="center"><b>“MODELO CLÍNICO PREDICTIVO DE RECIDIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA IDIOPÁTICA”</b></p>	
<p>Iniciales del paciente:</p>	
<p>Centro:</p>	<p><input type="checkbox"/> H.U. de Torrejón      <input type="checkbox"/> H.U. de Fuenlabrada</p>
<p>Código de registro:</p>	
<p>Fecha:</p>	

**Cuaderno de Recogida de Datos (hoja 2)****Datos basales**

Sexo: ☐ Varón ☐ Mujer

Edad: \_\_\_\_\_ años

Peso: \_\_\_\_\_ Kg

Talla: \_\_\_\_\_ cm

IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Factor de riesgo cardiovascular:

☐ HTA ☐ Hipercolesterolemia ☐ Diabetes ☐ Ninguno

Otras enfermedades concomitantes: \_\_\_\_\_

Localización de la trombosis:

☐ EP (con o sin TVP concomitante) ☐ TVP proximal ☐ TVP distal

Antecedente familiar de ETV: ☐ Sí ☐ No

Varices: ☐ Sí ☐ No

Fecha de inicio del tratamiento anticoagulante: \_\_\_\_\_

## Cuaderno de Recogida de Datos (hoja 3)

## Datos en el seguimiento

Trombofilia:

☐ Factor V de Leiden: ☐ Sí ☐ No☐ Mutación PT 20210A del gen de la protrombina: ☐ Sí ☐ No☐ Niveles de Homocisteína: \_\_\_\_\_  $\mu\text{mol/l}$ ☐ Actividad del factor VIII: \_\_\_\_\_ %

Fecha de suspensión del tratamiento anticoagulante: \_\_\_\_\_

Dímero D al final del tratamiento anticoagulante: ☐ Positivo ☐ NegativoTrombosis venosa residual: ☐ Sí ☐ NoRecidiva: ☐ Sí ☐ No

En caso de recidiva, localización de la trombosis:

☐ TEP (con o sin TVP concomitante) ☐ TVP proximal ☐ TVP distal

En caso de recidiva, fecha de la recurrencia: \_\_\_\_\_

Fallecimiento: ☐ Sí ☐ No

Causa del fallecimiento: \_\_\_\_\_

Comentarios: \_\_\_\_\_



## 10. BIBLIOGRAFÍA



1. Esmon, C. T. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009 Sep; 23(5):225-9.
2. Luan, D.; Zai, M. y Varner, J. D. Computationally Derived Points of Fragility of a Human Cascade Are Consistent with Current Therapeutic Strategies. *PLoS Comput Biol.* Jul 2007; 3(7):e142.
3. Malone, P. C. y Agutter, P. S. The aetiology of deep vein thrombosis. *QJM* 2006; 99:581-93.
4. Beckman, M. G.; Hooper, W. C.; Critchley, S. E. y Ortel, T. L. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010 Apr; 38(4 Suppl):S495-501.
5. Merli, G., VTE Experts Meeting, Lisboa, 2003.
6. Cohen, A. T.; Agnelli, G.; Anderson, F. A.; Arcelus, J. I.; Bergqvist, D.; Brecht, J. G.; Greer, I. A.; Heit, J. A.; Hutchinson, J. L.; Kakkar, A. K.; Mottier, D.; Oger, E.; Samama, M. M. y Spannagl, M.; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct; 98(4):756-64.
7. White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 Suppl 1:I4-83.
8. Stein, P. D.; Hull, R. D.; Kayali, F.; Ghali, W. A.; Alshab, A. K. y Olson, R. E. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004 Nov 8; 164(20):2260-5.
9. Anderson, F. A.; Wheeler, H. B.; Goldberg, R. J.; Hosmer, D. W.; Patwardhan, N. A.; Jovanovic, B. *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991; 151:933-8.
10. Jang, M. J.; Bang, S. M. y Oh, D. Incidence of venous thromboembolism in Korea From the Health Insurance Review and Assessment. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:85-91.
11. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España, 2006. Disponible en <[www.fesemi.org/grupos/e-tromboembolica/publicaciones/index.php](http://www.fesemi.org/grupos/e-tromboembolica/publicaciones/index.php)>.



12. Alikhan, R.; Cohen, A. T.; Combe, S.; Samama, M. M.; Desjardins, L.; Eldor, A. *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004 May 10; 164(9):963-8.
13. Guijarro Merino, R.; Montes Santiago, J. y San Román Terán, C. M. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*, 131 (2008), pp. S2-S9.
14. Blann, A. D. y Lip, G. Y. H. Venous thromboembolism. *BMJ*. 2006; 332:215-9.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo: Instituto de Información Sanitaria. Explotación estadística del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios). Años de 1999 al 2003.
16. Kahn, S. R.; Shrier, I.; Julian, J. A.; Ducruet, T.; Arsenault, L.; Miron, M. J. *et al.* Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008; 149:698-707.
17. Kyrle, P. A.; Minar, E.; Bialonczyk, C.; Hirschl, M.; Weltermann, A. y Eichinger, S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 350:2558-63.
18. Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107:I22-30.
19. Eichinger, S.; Heinze, G.; Jandeck, L. M. y Kyrle, P. A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010; 121:1630-63.
20. Prandoni, P.; Noventa, F.; Ghirarduzzi, A.; Pengo, V.; Berdardi, E.; Pesavento, R. *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007; 92:199-205.
21. Douketis, J. D.; Gu, C. S.; Schulman, S.; Ghirarduzzi, A.; Pengo, V. y Parandoni, P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2007; 147:766-74.

22. Gabriel, F.; Labiós, M. y Brasó, J. V. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:584-596.
23. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb; 21(1):23-9.
24. White, R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1):I4-I8.
25. Heit, J. A.; Silverstein, M. D.; Mohr, D. N.; Petterson, T. M.; O'Fallon, W. M. y Melton, L. J. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999 Mar 8; 159(5):445-53.
26. Goldhaber, S. Z.; Visani, L. y De, R. M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 Apr 24; 353(9162):1386-9.
27. Konstantinides, S.; Geibel, A.; Olschewski, M.; Heinrich, F.; Grosser, K.; Rauber, K. *et al.* Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997 Aug 5; 96(3):882-8.
28. Kucher, N.; Printzen, G.; Doernhoefer, T.; Windecker, S.; Meier, B. y Hess, O. M. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003 Apr 1; 107(12):1576-8.
29. Pruszczyk, P.; Bochowicz, A.; Torbicki, A.; Szulc, M.; Kurzyna, M.; Fijalkowska, A. *et al.* Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003 Jun; 123(6):1947-52.
30. Roumen-Klappe, E. M.; Heijer, M. den; Janssen, M. C. *et al.* The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost* 2005; 94:825-30.
31. Lozano Sánchez, F. S.; González-Porras, J. R.; Díaz Sánchez, S. *et al.*; C-VIVES Study investigators. Negative impact of deep venous thrombosis on chronic venous disease. *Thromb Res* 2013; 131:e123-6.

32. Heit, J. A.; Rooke, T. W.; Silverstein, M. D.; Mohr, D. N.; Lohse, C. M.; Petterson, T. M. *et al.* Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 2001 May; 33(5):1022-7.
33. Mohr, D. N.; Silverstein, M. D.; Heit, J. A.; Petterson, T. M.; O'Fallon, W. M. y Melton, L. J. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000 Dec; 75(12):1249-56.
34. Prandoni, P.; Lensing, A. W.; Cogo, A.; Cuppini, S.; Villalta, S.; Carta, M. *et al.* The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996 Jul 1; 125(1):1-7.
35. Kahn, S. R.; Shrier, I.; Julian, J. A. *et al.* Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149:698-707.
36. Stain, M.; Schönauer, V.; Minar, E. *et al.* The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2671-6.
37. Kahn, S. R.; Ducruet, T.; Lamping, D. L.; Arsenault, L.; Miron, M. J.; Roussin, A. *et al.* Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005 May 23; 165(10):1173-8.
38. Barberá, J. A.; Escribano, P.; Morales, P.; Gómez, M. A.; Oribe, M.; Martínez, A.; Román, A.; Segovia, J.; Santos, F. y Subirana, M. T. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) y la sociedad española de cardiología (SEC). *Arch Bronconeumología* 2008; 44:87-89.
39. Simonneau, G.; Robbins, I. M.; Beghetti, M.; Channick, R. N.; Delcroix, M.; Denton, C. P. *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:S43-54.
40. Dalen, J. E.; Banas, J. S. Jr.; Brooks, H. L.; Evans, G. L.; Paraskos, J. A. y Dexter, L. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med.* 1969; 280:1194-9.
41. Peacock, A.; Simonneau, G. y Rubin, L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thoracic Soc.* 2006; 3:608-14.

42. Jamieson, S. W. y Kapelanski, D. P. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000; 37:165-252.
43. Dartevielle, P.; Fadel, E.; Mussot, S.; Chapelier, A.; Hervé, P.; De Perrot, M.; Cerrina, J.; Ladurie, F. L.; Lehouerou, D.; Humbert, M.; Sitbon, O. y Simonneau, G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2004; 23:637-648.
44. Moser, K. M. y Bloor, C. M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103:685-92.
45. Ribeiro, A.; Lindmarker, P.; Johnsson, H.; Juhlin-Dannfelt, A. y Jorfeldt, L. Pulmonary embolism: one year follow up with echocardiography Doppler and five years survival analysis. *Circulation.* 1999; 99:1325-30.
46. Pengo, V.; Lensing, A. W.; Prins, M. H.; Marchiori, A.; Davidson, B. L.; Tiozzo, F.; Albanese, P.; Brasilio, A.; Pegoraro, C. y Iliceto, S. Incidence of chronic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-2264.
47. Becatini, C.; Agnelli, G.; Pesavento, R.; Silingardi, M.; Poggio, R.; Taliani, M. R. y Ageno, W. Incidence of chronic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130:172-175.
48. Lang, I. y Kerr, K. Risk factors for thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3:568-70.
49. Dentali, F.; Donadini, M.; Gianni, M.; Bertolini, A.; Squizzato, A.; Venco, A. y Ageno, W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thrombosis research* 2009; 124(3):256-258.
50. Fedullo, M. D.; Wilam, R.; Auger, M. D.; Kim, M. y Kerr, M. D. Chronic Pulmonary hypertension. *N Engl, J Med.* 2001; 345:1465-72.
51. López Meseguer, M.; Román Broto, A.; Blanco, I.; Escribano, P.; García Hernández, F.; Gaudó, J.; Sala, E. y Morales, P. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar: características basales de los primeros 943 pacientes. *Archivos de Bronconeumología* 2009, Junio; 45:1-273.
52. Tueller, C.; Stricker, H.; Soccà, P.; Tamm, M.; Aubert, J. D.; Maggiorini, M. *et al.* Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from Swiss registry. *Swiss Med WKLY.* 2008; 138:379-84.

53. Tapson, V. F. y Humbert, M. Incidente and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Torca Soc.* 2006; 3:546-67.
54. Tanabe, N.; Kimura, A.; Amano, S.; Okada, O.; Kasahara, Y.; Tatsumi, K. *et al.* Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005; 25:131-8.
55. Bonderman, D.; Turecek, P. L.; Jakowitsch, J.; Waltermann, A.; Adbrecht, C.; Schneider, B.; Kneussl, M.; Rubin, L. J.; Kyrle, P. A.; Klepetko, W.; Maurer, G. Lang, I. M. High prevalence of elevated clotting factor VII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:568-570.
56. Wolf, M.; Boyer-Neumann, C.; Parent, F.; Eschwege, V.; Jaillet, H.; Meyer, D. y Simonneau, G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension *Eur Resp J* 2000; 15:395-399.
57. Fedullo, M. D.; Wiliam, R.; Auger, M. D.; Kim, M.; Kerr, M. D. Chronic Pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345:1465-72.
58. Bonderman, D.; Jakowitsch, J.; Adbrecht, C.; Shemper, M.; Kyrle, P. A.; Schönauer, V.; Exner, M.; Klepatko, W.; Kneussl, M. P.; Maurer, G. y Lang, I. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93:512-516.
59. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Publised online Mar 30, 2009.
60. Riedel, M.; Stanek, V.; Widimsky, J. y Perovsky, I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis on haemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81:151-8.
61. Lewezuk, J.; Piszko, P.; Jagas, J. y Porada, A. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 119:818-23.
62. Kunieda, T.; Nakanishi, N.; Satoh, T.; Kyotani, S.; Okano, Y.; Nagayaga, N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999; 38:543-546.
63. Spyropoulos, A. C.; Anderson, F. A. Jr.; Fitzgerald, G. *et al.*; IMPROVE Investigators. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140:706-14.

64. Dobromirski, M. y Cohen, A. T. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood* 2012; 120:1562-9.
65. Cushman, M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 452-7.
66. Goldhaber, S. Z. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1-7.
67. Samama, M. M.; Dahi, O. E.; Mismetti, P. *et al.* An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* 2006; 91:64-70.
68. Heit, J. A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005 Aug; 3(8):1611-7.
69. James, A. H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Mar; 29(3):326-31.
70. Miller, J.; Chan, B. K. y Nelson, H. D. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 May 7; 136(9):680-90.
71. Rosendaal, F. R.; Helmerhorst, F. M. y Vandenbroucke, J. P. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001 Jul; 86(1):112-23.
72. Kobbervig, C. E.; Heit, J. A.; Petterson, T. M.; Bailey, K. R. y Melton, L. J. The effect of patient age on the incidence of idiopathic vs. secondary venous thromboembolism: a population-based cohort study (abstract 3516). *Blood* 104[11], 957a.2004.
73. Geerts, W.H.; Bergqvist, D.; Pineo, G. F.; Heit, J. A.; Samama, C. M.; Lassen, M. R. y Colwell, C. W. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun; 133(6 Suppl):381S-453S.
74. Heit, J. A.; O'Fallon, W. M.; Petterson, T. M.; Lohse, C. M.; Silverstein, M. D.; Mohr, D. N. *et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. *Arch Intern Med* 2002 Jun 10; 162(11):1245-8.

75. Spencer, F. A.; Lessard, D.; Emery, C.; Reed, G. y Goldberg, R. J. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007 Jul 23; 167(14):1471-5.
76. Heit, J. A.; Melton, L. J.; Lohse, C. M.; Petterson, T. M.; Silverstein, M. D.; Mohr, D. N. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001 Nov; 76(11):1102-10.
77. Geerts, W. H.; Pineo, G. F.; Heit, J. A.; Bergqvist, D.; Lassen, M. R.; Colwell, C. W. *et al.* Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126(3Suppl):338S-400S.
78. White, R. H.; Zhou, H. y Romano, P. S. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003 Sep; 90(3):446-55.
79. Alikhan, R.; Cohen, A. T.; Combe, S.; Samama, M. M.; Desjardins, L.; Eldor, A. *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004 May 10; 164(9):963-8.
80. Heit, J. A.; O'Fallon, W. M.; Petterson, T. M.; Lohse, C. M.; Silverstein, M. D.; Mohr, D. N. *et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002 Jun 10; 162(11):1245-8.
81. Levitan, N.; Dowlati, A.; Remick, S. C.; Tahsildar, H. I.; Sivinski, L. D.; Beyth, R. *et al.* Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 Sep; 78(5):285-91.
82. Heit, J. A.; Silverstein, M. D.; Mohr, D. N.; Petterson, T. M.; O'Fallon, W. M. y Melton, L. J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27; 160(6):809-15.
83. Key, N. S. McGlennen, R. C. Hyperhomocysteinemia and Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Nov; 126(11):1367-75.
84. Tsai, A. W.; Cushman, M.; Tsai, M. Y.; Heckbert, S. R.; Rosamond, W. D.; Aleksic, N. *et al.* Serum homocysteine, thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Hematol* 2003 Mar; 72(3):192-200.



85. Heit, J. A.; Phelps, M. A.; Ward, S. A.; Slusser, J. P.; Petterson, T. M. y De, A. M. Familial segregation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2004 May; 2(5):731-6.
86. Larsen, T. B.; Sorensen, H. T.; Skytthe, A.; Johnsen, S. P.; Vaupel, J. W. y Christensen, K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology* 2003 May; 14(3):328-32.
87. Souto, J. C.; Almasy, L.; Borrell, M.; Blanco-Vaca, F.; Mateo, J.; Soria, J. M. *et al.* Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am J Hum Genet* 2000 Dec; 67(6):1452-9.
88. Noboa, S.; Le Gal, G.; Lacut, K.; Mercier, B.; Leroyer, C.; Nowak, E.; Mottier, D. y Oger, E.; EDITH Collaborative Study Group. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2008; 122(5):624-9.
89. Folsom, A. R.; Aleksic, N.; Wang, L.; Cushman, M.; Wu, K. K. y White, R. H. Protein C, antithrombin, and venous thromboembolism incidence: a prospective population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Jun 1; 22(6):1018-22.
90. Sanson, B. J.; Simioni, P.; Tormene, D.; Moia, M.; Friederich, P. W.; Huisman, M. V. *et al.* The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999 Dec 1; 94(11):3702-6.
91. Folsom, A. R.; Cushman, M.; Tsai, M. Y.; Aleksic, N.; Heckbert, S. R.; Boland, L. L. *et al.* A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 2002 Apr 15; 99(8):2720-5.
92. Heit, J. A.; Sobell, J. L.; Li, H. y Sommer, S. S. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2005 Feb; 3(2):305-11.
93. Juul, K.; Tybjaerg-Hansen, A.; Schnohr, P. y Nordestgaard, B. G. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004 Mar 2; 140(5):330-7.
94. Folsom, A. R.; Cushman, M.; Tsai, M. Y.; Heckbert, S. R. y Aleksic, N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2002 Dec; 71(4):285-90.



95. Koster, T.; Blann, A. D.; Briet, E.; Vandenbroucke, J. P. y Rosendaal, F. R. Role of clotting factor VIII in effect of vonWillebrand factor on occurrence of deepvein thrombosis. *Lancet* 1995 Jan 21; 345(8943):152-5.
96. Meijers, J. C.; Tekelenburg, W. L.; Bouma, B. N.; Bertina, R. M. y Rosendaal, F. R. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000 Mar 9; 342(10):696-701.
97. Van, H. V.; Linden, I. K. vander; Bertina, R. M. y Rosendaal, F. R. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000 Jun 15; 95(12):3678-82.
98. De, L. M.; Snieder, H.; Ariens, R. A.; Spector, T. D. y Grant, P. J. The genetics of haemostasis: a twin study. *Lancet* 2001 Jan 13; 357(9250):101-5.
99. Souto, J. C.; Almasy, L.; Borrell, M.; Gari, M.; Martinez, E.; Mateo, J. *et al.* Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation* 2000 Apr 4; 101(13):1546-51.
100. Vossen, C. Y.; Hasstedt, S. J.; Rosendaal, F. R.; Callas, P. W.; Bauer, K. A.; Broze, G. J. *et al.* Heritability of plasma concentrations of clotting factors and measures of a prethrombotic state in a protein C-deficient family. *J Thromb Haemost* 2004 Feb; 2(2):242-7.
101. Moll, S. Thrombophilias-practical implications and testing caveats. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb; 21(1):7-15.
102. Rosendaal, F. R. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 1-12.
103. Mannucci, P. M. Laboratory detection of inherited thrombophilia: a historical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2005 Feb; 31(1):5-10.
104. Prandoni, P.; Bilora, F.; Marchiori, A.; Bernardi, E.; Petrobelli, F.; Lensing, A. W. *et al.* An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003 Apr 10; 348(15):1435-41.
105. Ray, J. G.; Mamdani, M.; Tsuyuki, R. T.; Anderson, D. R.; Yeo, E. L. y Laupacis, A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001 Jun 11; 161(11):1405-10.
106. National Quality Forum (NQF). Safe Practices for Better Healthcare–2010 Update: A Consensus Report. Washington, DC: NQF; 2010.

107. The Joint Commission Specifications Manual for National Hospital Inpatient Quality Measures; version 4.0b.
108. Kahn, S. R.; Lim, W.; Dunn, A. S.; Cushman, M.; Dentali, F.; Akl, E. A.; Cook, D. J.; Balekian, A. A.; Klein, R. C.; Le, H.; Schulman, S.; Murad, M. H.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl):e195S-226S.
109. Gould, M. K.; Garcia, D. A.; Wren, S. M.; Karanicolas, P. J.; Arcelus, J. I.; Heit, J.A. y Samama, C. M.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in non orthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl):e227S-77S.
110. Falck-Ytter, Y.; Francis, C. W.; Johanson, N. A.; Curley, C.; Dahl, O. E.; Schulman, S.; Ortel, T. L.; Pauker, S. G. y Colwell, C. W. Jr.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb; 141(2 Suppl):e278S-325S.
111. Kearon, C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2012; 10:507-11.
112. Heit, J. A.; Mohr, D. N.; Silverstein, M. D. *et al.* Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160:761-8.
113. Kearon, C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: I-22-30.
114. Lee, A. Y.; Levine, M. N.; Baker, R. I. *et al.* Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003; 349:146-53.
115. Bauersachs, R.; Berkowitz, S. D.; Brenner, B. *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499-510.
116. Agnelli, G.; Buller, H. R.; Cohen, A. *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med; 2013; 369:799-808.

117. Boutitie, F.; Pinede, L.; Schulman, S. *et al.* Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Br Med J* 2011; 342:d3036.
118. Kearon, C.; Kahn, S. R.; Agnelli, G. *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Eighth Edition). *Chest* 2008; 133:454S-545S.
119. Linkins, L. A.; Choi, P. T.; Douketis, J. D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893-900.
120. Baglin, T.; Bauer, K.; Douketis, J.; Buller, H.; Srivastava, A.; Johnson, G.; SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr; 10(4):698-702.
121. Pinede, L.; Duhaut, P.; Cucherat, M. *et al.* Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247:553-62.
122. Schulman, S.; Rhedin, A. S.; Lindmarker, P. *et al.* Duration of Anticoagulation Trl Sty Gp. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-5.
123. Pinede, L.; Ninet, J.; Duhaut, P.; Chabaud, S.; Demolombe-Rague, S.; Durieu, I. *et al.* Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated cal deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001; 103:2453-60.
124. Campbell, I. A.; Bentley, D. P.; Prescott, R. J. *et al.* Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Br Med J* 2007; 334:674-7.
125. Agnelli, G.; Prandoni, P.; Santamaria, M. G. *et al.* Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:165-9.
126. Agnelli, G.; Prandoni, P.; Becattini, C. *et al.* Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139:19-25.

127. Lindmarker, P. y Schulman, S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. The DURAC Trial Study Group. *J Intern Med* 2000; 247:601-6.
128. Palareti, G.; Legnani, C.; Lee, A. *et al.* A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84:805-10.
129. Prandoni, P.; Lensing, A. W.; Piccioli, A. *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-8.
130. Palareti, G.; Legnani, C.; Cosmi, B. *et al.* Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87:7-12.
131. Prandoni, P.; Lensing, A. W. A.; Cogo, A. *et al.* The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1-7.
132. Carrier, M.; Le Gal, G.; Wells, P. S. y Rodger, M. A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152:578-89.
133. Linkins, L. A.; Choi, P. T. y Douketis, J. D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893-900.
134. Kearon, C.; Iorio, A. y Palareti, G. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2313-5.
135. Kearon, C.; Akl, E. A.; Comerota, A. J. *et al.*; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e419S-94S.
136. Cohen, A. There's madness in their methods a response to: venous thromboembolism prophylaxis: do trial results enable clinicians and patients to evaluate whether the benefits justify the risk? Proceedings of an Ad Hoc Working Group Meeting. *J Thromb Haemost* 2013; 11:782-5.

137. Baglin, T.; Bauer, K.; Douketis, J. *et al.* Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012; 10:698-702.
138. Iorio, A.; Kearon, C.; Filippucci, E. *et al.* Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170:1710-6.
139. Bochenek, T. y Nizankowski, R. The treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012; 107:699-716.
140. Bauersachs, R.; Berkowitz, S. D.; Brenner, B.; Buller, H. R.; Decousus, H.; Gallus, A. S. *et al.*; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363:2499-510.
141. Büller, H. R.; Prins, M. H.; Lensing, A. W. A.; Decousus, H.; Jacobson, B. F.; Minar, E. *et al.*; EINSTEIN-PE investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366:1287-97.
142. Romualdi, E.; Donadini, M. P. y Ageno, W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011 Jul; 9(7):841-4.
143. Schulman, S.; Kearon, C.; Kakkar, A. K.; Mismetti, P.; Schellong, S.; Eriksson, H. *et al.*, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361:2342-52.
144. Schulman, S.; Kakkar, A. K.; Schellong, S. M.; Goldhaber, S. Z.; Henry, E.; Mismetti, P. *et al.* Randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II) [abstract]. *Blood.* 2011; 118:205.
145. Schulman, S.; Eriksson, H.; Goldhaber, S. Z.; Kakkar, A.; Kearon, C.; Kvamme, A. M. *et al.* Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 2:731-2.
146. Schulman, S.; Baanstra, D.; Eriksson, H.; Goldhaber, S.; Kakkar, A.; Kearon, C. *et al.*; the RE-SONATE Study Group. Dabigatran vs. placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 2:22.

147. Agnelli, G.; Buller, H. R.; Cohen, A.; Curto, M.; Gallus, A. S.; Johnson, M. *et al.*; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369:799-808.
148. Hokusai-VTE Investigators; Büller, H. R.; Décousus, H.; Grosso, M. A. *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-15.
149. Becattini, C.; Agnelli, G.; Schenone, A. *et al.* Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1959-67.
150. Brighton, T. A.; Eikelboom, J. W.; Mann, K. *et al.* Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979-87.
151. Glynn, R. J.; Danielson, E.; Fonseca, F. A. *et al.* A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 360:1851-61.
152. Rahimi, K.; Bhala, N.; Kamphuisen, P. *et al.* Effect of statins on venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9:e100131.
153. Veeger, N. J.; Piersma-Wichers, M.; Tijssen, J. G.; Hillege, H. L. y Meer, J. van der. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128:513-9.
154. Prandoni, P.; Piovella, C.; Spiezia, L.; Dalla Valle, F. y Pesavento, R. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *Indian J Med Res*. 2011; 143:15-21.
155. Prandoni, P.; Noventa, F.; Ghirarduzzi, A.; Pengo, V.; Bernardi, E.; Pesavento, R. *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007; 91:199-205.
156. Schulman, S.; Rhedin, A. S.; Lindmarker, P.; Carlsson, A.; Lärffars, G.; Nicol, P. *et al.*, and the Duration of Anticoagulation Trial Study Group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1995; 332:1661-5.

157. Schulman, S.; Beyth, R. J.; Kearon, C. y Levine, M. N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practise Guidelines. 8th ed. Chest. 2008; 133:257S-98S.6.
158. Schulman, S.; Rhedin, A. S.; Lindmarker, P.; and the DURAC study group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1995; 332:1661-5.
159. Kearon, C.; Gent, M.; Hirsh, J.; Weitz, J.; Kovacs, M. J.; Anderson, D. R. *et al.* A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999; 340:901-7.
160. Agnelli, G.; Prandoni, P.; Santamaria, M. G.; Bagatella, P.; Iorio, A.; Bazzan, M. *et al.* Three months compared with one year of oral anticoagulant treatment after a first idiopathic deep vein thrombosis: the WODIT trial. *Thomb Haemost.* 1999; 82 Suppl:684-5.
161. Pinede, L.; Ninet, J.; Duhant, P.; Chabaud, S.; Demolombe-Rague, S.; Durieu, I. *et al.* Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated cal deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001; 103:2453-60.
162. Boutitie, F.; Pinende, L.; Schulman, S.; Agnelli, G.; Raskob, G.; Julian, J. *et al.* Influence of predeceting length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011; 342:d3036.
163. Ridker, P. M.; Goldhaber, S. Z.; Danielson, E.; Rosenberg, Y.; Eby, C. S.; Deitcher, S. R. *et al.*; PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; Apr 10; 348(15):1425-34.
164. Carrier, M.; Le Gal, G.; Wells, P. S. y Rodger, M. A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010; 152:578-89.
165. Marchena, P. J. Valor pronóstico del dímero D al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esp.* 2010; 210:370.



166. Palareti, G.; Cosmi, B.; Legnani, C.; Tosetto, A.; Brusi, C.; Iorio, A. *et al.*; for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006; 355:1780-9.
167. Eichinger, S.; MD Minar, E.; MD Bialonczyk, C.; MD Hirschl, M.; MD Quehenberger, P.; MD Schneider, B.; PhD Weltermann, A.; MD Wagner, O.; MD Kyrle, P. A.; MD D-Dimer Levels and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *JAMA*, August 27, 2003 vol. 290, N.º 8.
168. Systematic review: D-dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism. Verhovsek M *et al*, *Ann Intern Med* 2008; 149:481-490, W494.
169. Tan, M.; Mos, I. C.; Klok, F. A. y Huisman, M. V. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol.* 2011; 153:168-78.
170. Siragusa, S.; Malato, A.; Anastasio, R.; Cigna, V.; Milio, G.; Corrado, C. *et al.* Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression Ultrasonography (DACUS) study. *Blood.* 2008; 112:511-5.
171. Siragusa, S.; Malato, A.; Sacullo, G.; Iorio, A.; Di Ianni, M.; Caracciolo, C. *et al.* Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: The extended DACUS study. *Am J Hematol.* 2011; 86:914-7.
172. Prandoni, P.; Prins, M.; Lensing, A.; Ghirarduzzi, A.; Ageno, W.; Imberti, D. *et al.* Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2009; 150:577-85.
173. Le Gal, G.; Carrier, M.; Kovacs, M. J.; Betancourt, M. T.; Kahn, S. R.; Wells, P. S. *et al.* Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: data from the REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:1126-32.
174. Carrier, M.; Rodger, M. A.; Wells, P. S. y Le Gal, G. Residual vein thrombosis to predict of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:1119-25.



175. Cosmi, B.; Legnani, C.; Iorio, A.; Pengo, V.; Ghiarduzzi, A.; Testa, S. *et al.* Residual venous obstruction, alone and in combination with D- dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the PROLONG study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39:356-65.
176. Cosmi, B.; Legnani, C.; Cini, M.; Guazzaloca, G.; Palaretti, G. D-Dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011; 105:837-45.
177. Stain, M.; Schonauer, V.; Minar, E. *et al.* The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2671-6.
178. Douketis, J. D.; Kearon, C.; Bates, S.; Duku, E. K. y Ginsberg, J. S. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279:458-62.
179. Laporte, S.; Mismetti, P.; Decousus, H. *et al.* Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117:1711-6.
180. Douketis, J.; Tosetto, A.; Marcucci, M. *et al.* Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *Br Med J* 2011; 342:d813.
181. Baglin, T.; Gray, E.; Greaves, M. *et al.* Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-20.
182. Tosetto, A.; Iorio, A.; Marcucci, M.; Baglin, T.; Cushman, M.; Eichinger, S. *et al.* Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism. A proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012; 10:1019-25.
183. Eichinger, S.; Heinze, G.; Jandeck, L. M. y Kyrle, P. A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010; 121:1630-6.
184. Rodger, M. A.; Kahn, S. R.; Wells, P. S.; Anderson, D. A., Chagnon, I.; Le Gal, G. *et al.* Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008; 179:417-26.

185. Kyrle, P. A. y Eichinger, S. Clinical scores to predict recurrence risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 108:1061-1064.
186. Steyerberg, E. W.; Eijkemans, M. J.; Harrell Jr., F. E. y Habbema, J. D. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making*. 2001; 21:45-56.
187. Harrell, F. E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: Springer-Verlag; 2001.
188. Royston, P.; Moons, K. G.; Altman, D. G. y Vergouwe, Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ*. 2009; 338:b604.
189. Steyerberg, E. W. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. New York: Springer; 2009.
190. Núñez, E.; Steyerberg, E. W. y Núñez, J. Regression modeling strategies. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Jun; 64(6):501-7.
191. MD Laupacis, A.; MD Sekar, N.; MD Stiell, L. G. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277:488-494.
192. Toll, D. B.; Janssen, K. J. M.; Vergouwe, Y.; Moons, K. G. M. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: A review. *Journal of Clinical Epidemiology* 61 (2008) 1085-1094.
193. Møller-Petersen, J. Nomogram for predictive values and efficiencies of tests. *Lancet*. 1985 Feb 9; 1(8424):348.
194. Prandoni, P.; Piovella, C.; Spiezza, L., Dalla Valle, F. y Pesavento, R. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *Indian J Med Res*. 2011; 143:15-21.
195. Prandoni, P.; Noventa, F.; Ghirarduzzi, A.; Pengo, V.; Bernardi, E.; Pesavento, R. *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007; 91:199-205.

196. Schulman, S.; Beyth, R. J.; Kearon, C. y Levine, M. N. Hemorrhagic complications anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practise Guidelines. 8th ed. Chest. 2008; 133:257S-98S.
197. Vittinghoff, E. y McCulloch, C. E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007 Mar 15; 165(6):710-8.
198. Kearon, C. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism: a majority of patients should be treated. *J Thromb Thrombolysis* 2011 April; 31(3):295-30.
199. Hirsh, J.; Fuster, V.; Ansell, J. *et al.* AHA/ACCP. Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation*, 2003; 169:1692-1708.
200. Prandoni, P.; Villalta, S.; Bagatella, P. *et al.* The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997 Jul-Aug; 82(4):423-8.
201. Prandoni, P.; Lensing, A. W. A.; Cogo, A. *et al.* The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125:1-7.
202. Kyrle, P. A.; Minar, E.; Bialonczyk, C.; Hirschl, M.; Weltermann, A. y Eichinger, S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 350:2558-63.
203. McRae, S.; Tran, H.; Schulman, S.; Ginsberg, J. y Kearon, C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 2006; 368:371-8.
204. Nieto, J. A. y Monreal, M., for the RIETE investigators. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 351:2016-17.
205. Bouitrie, F.; Pinede, L.; Schulman, S.; Agnelli, G.; Raskob, G.; Julian, J.; Hirsh, J. y Kearon, C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants data from seven trials. *BMJ.* 2011 May 24; 342:d3036.
206. Eichinger, S.; Weltermann, A.; Minar, E.; Stain, M.; Schonauer, V.; Schneider, B. *et al.* Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004 Jan 12; 164(1):92-6.

207. Schulman, S.; Lindmarker, P.; Holmstrom, M.; Larfars, G.; Carlsson, A.; Nicol, P. *et al.* Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006 Apr; 4(4):734-42.
208. Ageno, W.; Becattini, C.; Brighton, T.; Selby, R. y Kamphuisen, P. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2008; 117:93-102.
209. Goldhaber, S. Z.; Grodstein, F.; Stampfer, M. J. *et al.*: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277:642-645.
210. Stein, P. D.; Beemath, A.; Olson, R. E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118:978-980.
211. Petruskine, V.; Falk, M.; Waerbaum, I. *et al.* The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1017-1021.
212. Hong, C.; Zhu, F.; Du, D. *et al.* Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005; 183:169-174.
213. Vaya, A.; Mira, Y.; Ferrando, F. *et al.* Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002; 118:255-259.
214. Vormittag, R.; Vukovich, T.; Stain, M. *et al.* Lipoprotein (a) in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007; 120:15-20.
215. Tsai, A. W.; Cusham, M.; Rosamond, W. D. *et al.* Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. *Arch Intern Med* 2002; 162:1182-1189.
216. Glynn, R. J. y Rosner, B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005; 162:975-982.
217. Kruip, M. J.; Slob, M. J.; Schijen, J. H.; Heul, C. van der y Buller, H. R. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med*. 2002; 162:1631-5.

218. Marchena, P. J. Valor pronóstico del dímero D al diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clin Esp.* 2010; 210:370.
219. Palareti, G.; Legnani, C.; Cosmi, B.; Valdres, L.; Lunghi, B.; Bernardi, F. *et al.* Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003 Jul 22; 108(3):313-8.
220. Cosmi, B.; Legnani, C.; Tosseto, A.; Pengo, V.; Ghirarduzzi, A.; Testa, S. *et al.* Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010 Jan 21; 115(3):481-8.
221. Cosmi, B.; Legnani, C.; Iorio, A.; Pengo, V.; Ghirarduzzi, A.; Testa, S.; Poli, D.; Tripodi, A. y Palareti, G.; PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Mar; 39(3):356-65.
222. Bauer, K. A. Role of thrombophilia in deciding on the duration of anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Dec; 30(6):633-7.
223. Ho, W. K.; Hankey, G. J.; Quinlan, D. J. y Eikelboom, J. W. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 10; 166(7):729-36.
224. Marchiori, A.; Mosena, L.; Prins, M. H. y Prandoni, P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* 2007 Aug; 92(8):1107-14.
225. De Stefano, V.; Martinelli, I.; Mannucci, P. M.; Paciaroni, K.; Chiusolo, P.; Casorelli, I. *et al.* The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999 Sep 9; 341(11):801-6.
226. Eichinger, S.; Pabinger, I.; Stumpflen, A.; Hirschl, M.; Bialonczyk, C.; Schneider, B. *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997 Apr; 77(4):624-8.

227. Margaglione, M.; D'Andrea, G.; Colaizzo, D.; Cappucci, G.; del Popolo, A.; Brancaccio, V. *et al.* Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999 Dec; 82(6):1583-7.
228. Tan, M.; Mos, I. C.; Klok, F. A. y Huisman, M. V. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol.* 2011; 153:168-78.
229. Frederiksen, J.; Juul, K.; Grande, P.; Jensen, G. B.; Schroeder, T. V.; Tybjaerg-Hansen, A. *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004; 104:3046-51.
230. Eichinger, S.; Stümpflen, A.; Hirschl, M.; Bialonczyk, C.; Herkner, K.; Stain, M. *et al.* Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1998; 80:566-9.
231. Quéré, I.; Gris, J. C. y Dauzat, M. Homocysteine and venous thrombosis. *Semin Vasc Med.* 2005 May; 5(2):183-9.
232. O'Donnell, J.; Tuddenham, E. G.; Manning, R.; Kemball-Cook, G.; Johnson, D. y Laffan, M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost.* 1997; 77:825-8.
233. Cristina, L.; Benilde, C.; Michela, C.; Mirella, F.; Giuliana, G. y Gualtierio, P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2004; 124:504-10.
234. Hooper, W. C.; Holman, R. C.; Heit, J. A. y Cobb, N. Venous thromboembolism hospitalizations among American Indians and Alaska Natives. *Thromb Res* 2002 Dec 15; 108(5-6):273-8.
235. Klatsky, A. L.; Armstrong, M. A. y Poggi, J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol* 2000 Jun 1; 85(11):1334-7.
236. Stein, P. D.; Kayali, F.; Olson, R. E. y Milford, C. E. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 2004 Apr 1; 116(7):435-42.

237. Stein, P. D.; Kayali, F.; Olson, R. E. y Milford, C. E. Pulmonary thromboembolism in American Indians and Alaskan Natives. Arch Intern Med 2004 Sep 13; 164(16):1804-6.